

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ю.В. Бушов, М.В. Светлик

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

Учебное пособие

Томск
Издательство Томского государственного университета
2021

УДК 612.821.3

ББК 28.707.3

Б28

Бушов Ю.В., Светлик М.В.
Б28 **Нейрофизиология : учеб. пособие. – Томск: Издательство
Томского государственного университета, 2021. – 124 с.
ISBN 978-5-94621-976-1**

В учебном пособии рассматриваются основные темы, касающиеся структурно-функциональной организации и нейрофизиологических механизмов деятельности мозга, а также методы, которые используются в современной нейрофизиологии.

Для студентов, аспирантов, молодых исследователей и преподавателей университетов, педагогических и медицинских вузов.

УДК 612.821.3

ББК 28.707.3

Рецензенты:

В.Н. Васильев, доктор биологических наук, профессор;
Н.А. Литвинова, доктор биологических наук, профессор

ISBN 978-5-94621-976-1

© Бушов Ю.В., Светлик М.В., 2021

© Томский государственный университет, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
Глава 1. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ МОЗГА	6
1.1. Регистрация импульсной активности нейронов.....	6
1.2. Электроэнцефалография	8
1.3. Магнитоэнцефалография	31
1.4. Томографические методы исследования: функциональная магнитно-резонансная томография.....	48
1.5. Томографические методы исследования: позитронно-эмиссионная томография.....	54
1.6. Транскраниальная магнитная стимуляция	56
Глава 2. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА	68
2.1. Структурно-функциональная организация мозга	68
2.2. Механизмы внутримозговой интеграции.....	70
2.3. Генераторы центрального ритма: дыхательный центр	75
2.4. Трофическая функция нервной системы	78
2.5. Гематоэнцефалический барьер	79
2.6. Нейрофизиология памяти	81
2.7. Нейрофизиологические механизмы сна.....	91
2.8. Зеркальные нейроны у приматов и человека	96
2.9. Нейрофизиология двигательной активности	99
2.10. Формальные нейронные сети: бионический нейрон В.Б. Вальцева и бионические нейронные сети	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ЛИТЕРАТУРА	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БДГ (REM) – быстрое движение глаз
ВП – вызванный потенциал
ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДВД – долговременная депрессия
ДВП – долговременная потенция
ДЛПК – дорсолатеральная префронтальная кора
ДЦ – дыхательный центр
мНР – магнитная негативность рассогласования
МоП – моторный потенциал
МП – мембранный потенциал
МЭГ – магнитоэнцефалография
МЭМ – магнитоэнцефалография
НР – негативность рассогласования
ПГ – потенциал готовности
ПМП – премоторная позитивность
ПМСД – потенциалы мозга, связанные с движением
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СПРР ГМ – сеть пассивного режима работы головного мозга
ССПМ – связанный с событием потенциал
ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
ТПСП – тормозной постсинаптический потенциал
ТТГ – тиреотропный гормон
ТЭС – транскраниальная электростимуляция
ФК – функциональная коннективность
фМРТ – функциональный магнитный резонанс
ФМС – фокус максимальной синхронности
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭД – экспериментальные данные
ЭМГ – электромиография
ЭОГ – электроокулография
ЭЭГ – электроэнцефалография
CREB – response element-binding protein (транскрипционный фактор)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Нейрофизиология является одним из разделов современной физиологии. Предметом изучения являются строение и функции нервной системы, нервных и глиальных клеток, закономерности формирования нервной системы в фило- и онтогенезе, процессы возбуждения и торможения в ЦНС, механизмы синаптической передачи, свойства нервных сетей и центров, механизмы электрогенеза, процессы обмена веществ в нервной системе, нейрональные механизмы когнитивных процессов (память, внимание, восприятие и др.).

Условно методы, которые используются в нейрофизиологии, можно разделить на три группы: аналитические, нейрокибернетические и нейропсихологические.

К аналитическим относятся методы деструкции, функционального выключения, раздражения нервных структур.

С помощью нейрокибернетических методов изучают процессы кодирования, сжатия и хранения информации, принципы управления в нервной системе.

С помощью нейропсихологических методов изучают сложные психические процессы (ощущения, восприятие, память, внимание, мышление и др.).

Последние десятилетия характеризуются бурным развитием нейрофизиологии, что в значительной степени связано с внедрением в эту область современных методов исследований: компьютерной электроэнцефалографии, функциональной магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, транскраниальной магнитной стимуляции и др.

Настоящее пособие имеет целью в доступной форме рассказать учащимся о методах современной нейрофизиологии и ее достижениях.

Глава 1. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ МОЗГА

В опытах на животных активность нейронов чаще всего исследуют путем регистрации их импульсной активности с помощью вживленных в мозг электродов. В наблюдениях на людях по этическим соображениям используются неинвазивные и малоинвазивные методы: электроэнцефалография, магнитоэнцефалография, томографические методы (ПЭТ, фМРТ) и транскраниальная магнитная стимуляция. Эти методы позволяют изучать суммарную активность нейронов.

1.1. Регистрация импульсной активности нейронов

Изучение активности нервных клеток, или нейронов, как целостных морфологических и функциональных единиц нервной системы, безусловно, остаётся базовым направлением в психофизиологии. Одним из показателей активности нейронов являются потенциалы действия – электрические импульсы длительностью несколько миллисекунд и амплитудой до нескольких милливольт. Современные технические возможности позволяют регистрировать импульсную активность нейронов у животных в свободном поведении и, таким образом, сопоставлять эту активность с различными поведенческими показателями. В редких случаях в условиях нейрохирургических операций исследователям удаётся зарегистрировать импульсную активность нейронов у человека. Поскольку нейроны имеют небольшие размеры (несколько десятков микрон), то и регистрация их активности осуществляется с помощью подводимых вплотную к ним специальных отводящих микроэлектродов. Своё название они получили потому, что диаметр их регистрирующей поверхности составляет около одного микрона. Микроэлектроды бывают металлическими и стеклянными. Металлический микроэлектрод представляет собой стержень, изготовленный из специальной высокоомной изолированной проволоки, кончик которого заточен особым способом. Стеклянный микроэлектрод представляет собой заполненную электролитом стеклянную трубочку диаметром около 1 мм с тонким незапаянным кончиком. Электрод фиксируется в специальном микроманипуляторе, укреплённом на черепе животного и коммутируется с усилителем. С помощью микроманипулятора электрод через отверстие в черепе пошагово вводят в мозг. Длина шага

составляет несколько микрон, что позволяет подвести регистрирующий кончик электрода очень близко к нейрону, не повреждая его (рис. 1.1, А). Подведение электрода к нейрону осуществляется либо вручную, и в этом случае животное должно находиться в состоянии покоя, либо автоматически на любом этапе поведения животного. Усиленный сигнал поступает на монитор и записывается на магнитную ленту или в память ЭВМ. При «подходе» кончика электрода к активному нейрону экспериментатор видит на мониторе появление импульсов, амплитуда которых при дальнейшем осторожном продвижении электрода постепенно увеличивается. Когда амплитуда импульсов начинает значительно превосходить фоновую активность мозга, электрод больше не подводят, чтобы исключить возможность повреждения мембраны нейрона. Пример импульсной активности нейрона, зарегистрированной у кролика, находящегося в условиях свободного поведения, представлен на рис. 1.1, Б.

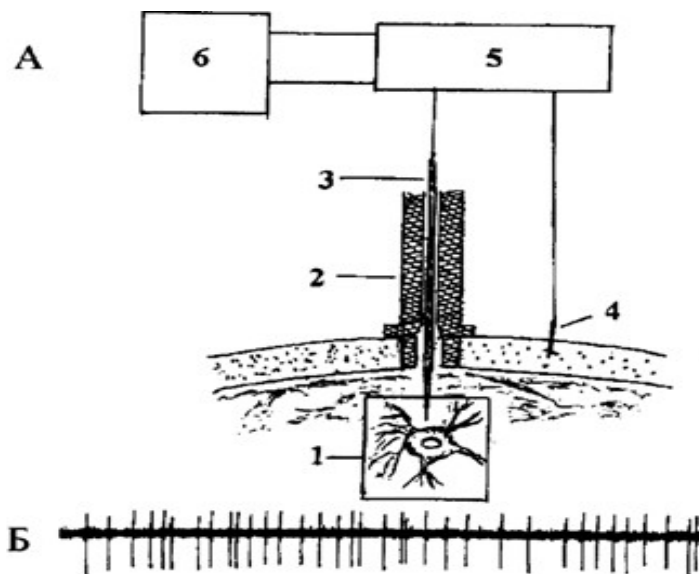


Рис. 1.1. Импульсная активность нейрона: А – принципиальная схема регистрации импульсной активности нейрона: 1 – нейрон (увеличен) и кончик отводящего электрода; 2 – микроманипулятор (в разрезе); 3 – микроэлектрод с отводящим проводом; 4 – индифферентный электрод; 5 – усилитель; 6 – монитор и записывающее устройство; Б – пример записи импульсной активности нейрона (нейронограмма) (по: Психофизиология... 2014)

1.2. Электроэнцефалография

Электроэнцефалограмма представляет собой запись биотоков мозга с помощью электродов, установленных на поверхность кожи головы животного или человека, такие электроды называются поверхностными.

История метода ЭЭГ

В 1875 г. английский ученый R. Caton показал, что с помощью электродов, наложенных на поверхность мозга, можно зарегистрировать его электрическую активность.

В 1913–1915 гг. русский ученый В.В. Правдич-Неминский в острых опытах на собаках зарегистрировал спонтанную электрическую активность зрительных и моторных зон коры больших полушарий. Эти опыты продемонстрировали наличие спонтанной электрической активности мозга и принципиальную возможность ее регистрации, однако не привлекли к себе сколько-нибудь значительного внимания.

В 1929 г. австрийский психиатр Н. Berger впервые зарегистрировал электрическую активность мозга человека с поверхности головы. Он же описал основные ритмы ЭЭГ и предложил использовать буквы греческого алфавита для их обозначения. С этого момента и начинается фактическая история электроэнцефалографии.

Методы регистрации ЭЭГ

Способы отведения ЭЭГ (рис. 1.2, 1.3):

1. Монополярный. В этом случае один электрод активный, устанавливается на кожу головы обследуемого, а второй – индифферентный, устанавливается в точке, потенциал которой близок к нулю (например, мочка уха). Этот способ отведения позволяет зарегистрировать абсолютную величину потенциала под активным электродом.

2. Биполярный. В этом случае оба электрода активные, устанавливаются на кожу головы. Этот способ отведения позволяет зарегистрировать разность потенциалов между отводящими электродами.

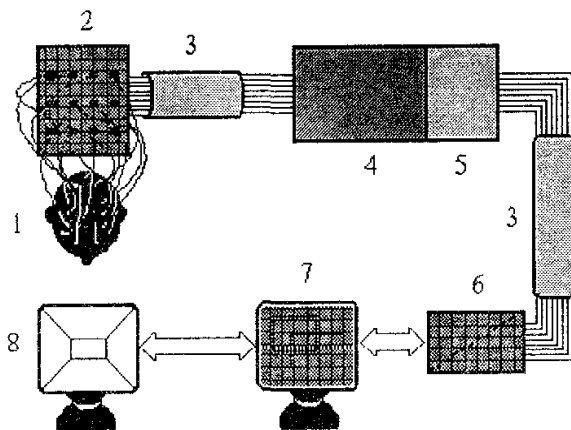


Рис. 1.2. Блок-схема установки для регистрации ЭЭГ:
 1 – обследуемый; 2 – коммутационная панель; 3 – соединительные кабели;
 4 – усилители; 5 – аналоговые фильтры усилителей; 6 – аналогово-цифровой преобразователь; 7 – ЭВМ; 8 – монитор для визуального анализа ЭЭГ
 (по: Кирой В.Н., 2003).

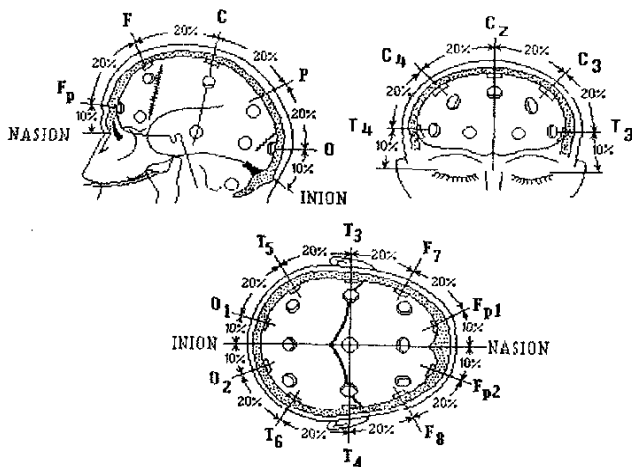


Рис. 1.3. Методы регистрации ЭЭГ: международная схема расположения электродов 10–20% (по: Кирой В.Н., 2003)

Методы обработки ЭЭГ

В современной электроэнцефалографии широко используются следующие методы анализа ЭЭГ:

- 1) корреляционный анализ (рис. 1.4);
- 2) спектральный анализ;
- 3) когерентный анализ;
- 4) вейвлетный анализ;
- 5) вейвлетный биспектральный анализ и др.

При этом ЭЭГ рассматривается как кусочно-стационарный процесс (рис. 1.5).

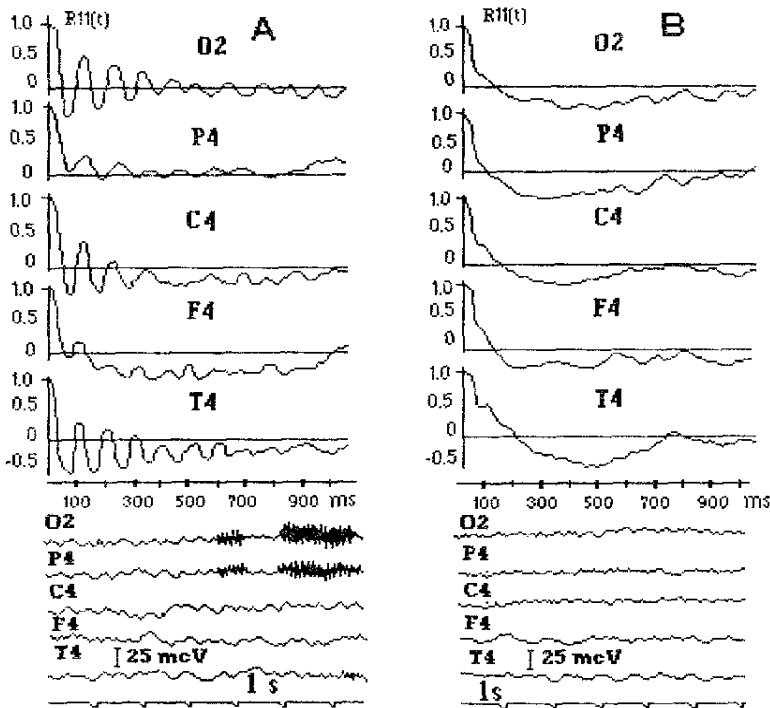


Рис. 1.4. Автокорреляционные функции ЭЭГ человека:
А – обследуемый с выраженной альфа-активностью в ЭЭГ;
В – обследуемый с десинхронизированной активностью
(по: Русинов В.С. и др., 1988)

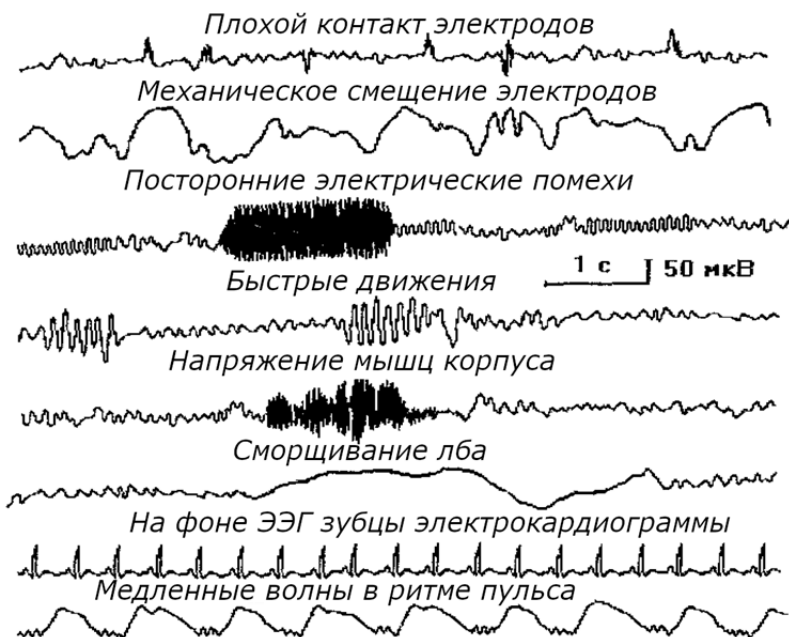


Рис. 1.5. Артефакты, наблюдаемые при регистрации ЭЭГ
(по: Сандригайло Л.И., 1986)

Природа ЭЭГ

Согласно современным данным основу суммарной электрической активности мозга, регистрируемой в частотном диапазоне 0,5–30 Гц, составляют электрические процессы, протекающие в нервных клетках, а именно медленные постсинаптические потенциалы (ВПСП и ТПСП). Считается, что максимальный вклад в формирование ЭЭГ вносят пирамидные нейроны коры больших полушарий, ориентированные перпендикулярно ее поверхности. При синхронном возбуждении этих нейронов происходит суммация их потенциалов, результатом которой и является ЭЭГ. В ЭЭГ человека выделяют четыре основных ритма: дельта, тета, альфа и бета.

Основные ритмы ЭЭГ: дельта-ритм

К дельта-ритму относят колебания частотой от 0,5 до 4 Гц и амплитудой до 300 мкВ. В норме дельта-ритм в форме периодических колебаний регистрируется в стадии медленного сна. Регистрируемый в состоянии бодрствования дельта-ритм, как правило, связан с мозговой патологией. Относительно природы дельта-ритма существуют разные точки зрения. В частности, предполагается, что дельта-ритм сна формируется при участии нейронных образований, находящихся в продолговатом мозге, а именно в зоне ядра солитарного тракта. Во всех случаях появление дельта-волн в ЭЭГ рассматривается как свидетельство снижения коркового тонуса и усиления процессов торможения.

Основные ритмы ЭЭГ: тета-ритм

К тета-ритму ЭЭГ человека относят колебания частотой от 4 до 8 Гц и амплитудой до 100 мкВ.

Тета-ритм может регистрироваться у человека как в состоянии бодрствования, так во время неглубокого сна.

Поскольку тета-колебания чаще всего регистрируются в структурах гиппокампа, то полагают, что генератором тета-ритма является септум (прозрачная перегородка), на деятельность которого влияют различные структуры мозга и в частности ретикулярная формация среднего мозга.

Так как мощность тета-ритма увеличивается в условиях напряженной умственной деятельности, то его нередко рассматривают как ритм напряжения. С другой стороны, существует точка зрения, что он может быть связан с механизмами квантования внешней информации или извлекаемых из памяти энграмм.

Основные ритмы ЭЭГ: альфа-ритм

Основу ритмической активности мозга у более 85% людей составляет альфа-ритм. Частота его варьирует от 8 до 13 Гц, а амплитуда может достигать 50 мкВ. Как правило, альфа-волны модулированы по амплитуде более низкой частотой с периодом от 0,5 до 5 с. Эти модулированные колебания альфа-ритма получили название альфа-веретен. Появление альфа-веретен в ЭЭГ носит аperiodический характер и отражает флуктуации функционального состояния мозга. Чаще всего альфа-ритм регистрируется при закрытых глазах в теменно-затылочных отведениях.

Выяснению функционального значения альфа-активности мозга в различных когнитивных процессах посвящено значительное количество работ. Интерес к этой проблеме возрос в связи с недавно полученными данными о высокой информативности так называемой индивидуальной частоты альфа-ритма. Установлено, что индивидуальная частота альфа-ритма (Individual Alpha Frequency – IAF) генетически детерминирована.

Показано, что IAF линейно увеличивается с увеличением нагрузки на рабочую память, причем наибольший рост IAF обнаружен в левом полушарии при выполнении счетных и вербальных задач и в правом полушарии – при выполнении образных задач. Обнаружено, что созревание нервной системы сопровождается увеличением частоты альфа-ритма, а при старении ухудшение когнитивных способностей сопровождается уменьшением частоты альфа-ритма. Уменьшение частоты альфа-ритма и снижение когнитивных функций наблюдаются при нарушениях работы мозга: болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Дауна, а также травмах спинного мозга.

Основываясь на этих данных, была выдвинута гипотеза «когнитивной готовности» («cognitive preparedness»). Согласно этой гипотезе высокая готовность нейрональных сетей к когнитивной деятельности проявляется в высокой успешности деятельности и сопровождается более высокой частотой альфа-ритма, а с возрастом, при поражениях мозга и функциональных расстройствах, связанных с ограничением когнитивных способностей, частота альфа-ритма снижается.

В настоящее время обнаружено существование нескольких видов альфа-активности мозга, которые характеризуются примерно одинаковой частотой (7–14 Гц), но отличаются внутримозговыми источниками и функциональным значением. Высокоамплитудные волны частотой около 10 Гц, регистрируемые в теменно-затылочных областях коры головного мозга, обозначают термином «альфа-ритм» в его узком понимании. На открывание глаз данный ритм реагирует уменьшением амплитуды колебаний («реакция десинхронизации»). Считается, что этот ритм участвует в регуляции анализа зрительной информации. Кроме классического альфа-ритма выделяют височный альфоподобный тау-ритм, регулярность которого нарушается при слуховой стимуляции и который не реагирует на открывание глаз. Предполагается, что этот ритм участвует в анализе звуковой и речевой информации.

Ритм, регистрируемый в районе центральной борозды головного мозга, обозначается как «мю-ритм». Десинхронизация этого ритма наблюдается при планировании и выполнении движений. Предполагается, что

функциональное значение этого ритма заключается в передаче информации от слуховой и зрительной коры в соматосенсорную кору для планирования и выполнения действия. Лобная альфа-активность, или каппа-ритм, имеет независимое функциональное значение. В частности, показано, что мощность этого ритма увеличивается с возрастом. Обнаружены менее выраженная десинхронизация каппа-ритма при когнитивных нагрузках у непрофессионалов в сравнении с профессионалами, а также более выраженная синхронизация этого ритма (8–12 Гц) у тренированных лиц при выполнении задания, требующего дивергентного мышления, по сравнению с нетренированными индивидами.

В исследовании S. Yamamoto установлено существование двух независимых источников каппа-активности в медиальной фронтальной и передней поясной коре. При применении таких фармакологических препаратов, как лоразепам, было обнаружено, что мощность каппа-ритма (7,81–12,94 Гц) во фронтальных областях коры не меняется, в отличие от альфа-активности, регистрируемой в теменно-затылочных областях коры. Оказалось, что связанная с применением препарата пропофола потеря сознания сопровождается снижением мощности теменно-затылочного альфа-ритма (8–12 Гц) и увеличением мощности каппа-ритма в лобном отделе. Все это свидетельствует о том, что фронтальная каппа-активность по функциональным, нейрохимическим и иным показателям является независимой активностью в полосе частот альфа-ритма.

Наиболее популярная гипотеза, объясняющая механизм генерации веретенообразной альфа-активности мозга, связывает его с нейронами таламуса, обладающими спонтанной ритмической активностью и системой возвратных тормозных связей.

Таким образом, имеющиеся литературные данные указывают на существование нескольких видов альфаподобной активности мозга, которые отличаются источниками и функциональным значением. Эти данные также указывают на существование связей между альфа-активностью мозга, когнитивными процессами и их нарушениями. В то же время конкретные причины и нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе этих связей, изучены недостаточно.

Основные ритмы ЭЭГ: бета-ритм

К бета-ритму относят колебания частотой от 14 до 30 Гц и амплитудой до 25 мкВ. Чаще всего бета-ритм регистрируется у человека в состоянии активного бодрствования в лобных и височных областях мозга. Су-

существует точка зрения, что генерация бета-волн может быть связана с реверберацией возбуждения по замкнутым нейронным цепям между корой и ретикулярной формацией ствола мозга.

Относительно функционального значения бета-ритма единая точка зрения отсутствует. Некоторые исследователи рассматривают его как показатель активации мозга, вызванной восходящими влияниями ретикулярной формации ствола мозга.

В то же время широко распространенную по коре низкоамплитудную бета-активность рассматривают как показатель патологии. В пользу этого свидетельствуют данные о том, что среди лиц с высокочастотным бета-ритмом повышен (по сравнению с нормой) процент психовегетативных расстройств.

A.C. Mandy-Castle (1957) предлагает диапазон бета-частот разделить на два поддиапазона бета-1 (14–18 Гц) и бета-2 (19–30 Гц), которые, предположительно, имеют разные источники и разное функциональное значение.

Высокочастотная электрическая активность мозга и ее роль в когнитивных процессах

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает высокочастотная электрическая активность мозга, так называемый гамма-ритм. Частота этого ритма варьирует, по данным разных авторов, от 30 до 80, 200 и более герц, а амплитуда не превосходит 5–10 мкВ. Присутствие этого ритма обнаружено не только у человека, но и у животных.

Имеются данные о том, что основную роль в электрогенезе гамма-ритма частотой от 30 до 80 Гц играют постсинаптические потенциалы, а колебания более высокой частоты являются отражением суммарной синхронизованной импульсной активности нейронов.

Методом компьютерного моделирования показано, что источником гамма-ритма могут быть нейронные сети, включающие только возбуждающие нейроны, только тормозные нейроны и комбинации указанных нейронов. С другой стороны, результаты анализа многоканальной ЭЭГ послужили основанием для предположения о том, что источниками гамма-активности мозга являются локальные нейронные сети, включающие пейсмекерные нейроны (Данилова, 2009).

Гамма-ритм обычно делят на спонтанный, вызванный, тонический и фазический.

Под фазической гамма-активностью понимают кратковременные всплески гамма-ритма, под тонической – продолжительные всплески гамма-ритма.

Спонтанный гамма-ритм чаще всего связывают с когнитивными операциями, а вызванные гамма-осцилляции образуют сенсорный ответ.

Согласно популярной в настоящее время гипотезе гамма-ритм у человека играет ключевую роль в обеспечении когнитивных процессов.

Гамма-активность мозга в процессах формирования субъективного образа

Исследованиями S. Bressler, R. Coppola, R. Nakamura (1943), R. Eckhorn, A. Frien, R. Bauer с соавт. (1993), W.J. Freeman (2000), A. Frien, P. Eckhorn, R. Bauer с соавт. (1994), P.R. Roelfsema, A.K. Engel, P. Konig с соавт. (1996), M. Steriade, D. Contreras, F. America с соавт. (1996) было показано, что процесс формирования внутреннего образа какого-либо объекта или стимула сопровождается синхронизацией электрической активности мозга на частотах гамма-ритма.

Эти данные свидетельствуют о том, что гамма-ритм играет важную роль в формировании внутреннего субъективного образа объекта или стимула.

Гамма-активность мозга в механизмах восприятия, внимания, обучения и памяти

Проведенные исследования показали, что биоэлектрическая активность, регистрируемая в гамма-диапазоне, в неокортексе, гиппокампе, таламусе и других структурах мозга, имеет важное значение в механизмах памяти, обучения и других когнитивных процессах. Это подтверждается в наблюдениях за людьми, а также в экспериментах на животных.

E. Basar, C. Basar-Eroglu, S. Karakas с соавт. (2000) полагают, что гамма-активность отражает механизм взаимодействия между нейронами и обеспечивает координацию различных сенсорных, когнитивных и исполнительных процессов.

Гамма-ритм связывают с переработкой когнитивной информации как в активном состоянии, так и во сне.

В частности, S. Uchida, I. Feinberg, J.D. March с соавт. (2000) при регистрации электроэнцефалограммы и магнитоэнцефалограммы во время сна обнаружили, что гамма-активность возрастает в процессе быстрого (REM) сна и значительно снижается в других стадиях сна.

В исследованиях D.W. Gross, J. Gotman (1999) было показано, что гамма-ритм в состоянии бодрствования в целом составляет около 1% все-

го спектра частот ЭЭГ. Выраженность этого ритма, по данным тех же авторов, заметно возрастает в процессе быстрого сна, особенно если он сопровождается яркими сновидениями.

Возрастание спектральной мощности гамма-ритма наблюдали P.C. Simos, E. Papanikolaou, E. Sakkalis с соавт. (2002) при возрастании сложности когнитивных заданий. Проведенные A. Posada, E. Hugues, N. Frank с соавт. (2003) исследования показали, что мощность гамма-ритма возрастает при повышении сложности когнитивных задач. В то же время, как показали Gross, Gotman (1999), выраженность низких частот при этом снижается, включая и бета-ритм.

В целом имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что гамма-активность мозга значительно изменяется в процессе переработки информации в состоянии бодрствования в зависимости от уровней активации и внимания, а также в стадии быстрого сна со сновидениями, когда происходит обработка хранящейся в мозге информации.

Установлено, что гамма-активность, регистрируемая в гиппокампе, предшествует другим электрографическим коррелятам запоминания и последующего воспроизведения информации (событийно-связанным потенциалам) и потому является маркером процесса сохранения и упрочения следов памяти.

По мнению S. Micheloyannis, M. Vourkas, M. Bizas с соавт. (2003), гамма-ритм может рассматриваться как универсальный функциональный механизм в мозге для обработки информации различной модальности.

Таким образом, представленные данные указывают на важную роль высокочастотной электрической активности мозга в механизмах восприятия, внимания, памяти и обучения.

Гамма-активность мозга в обеспечении моторной деятельности

Проведенные исследования показали, что гамма-активность мозга играет важную роль в обеспечении моторной деятельности.

В частности, S.J.V. Baker, R. Spinks, A. Jackson с соавт. (2001) обнаружили, что напряжение мышц связано с возрастанием гамма-синхронности в ЭЭГ в моторных областях коры обезьян, особенно в процессе устойчивого удержания (схватывания) предметов

По данным P. Brown, S. Salenius, J.C. Rothwelts с соавт. (1998), гамма-активность коррелировала с показателями ЭМГ (напряжения мышц), а также регистрировалось ее повышение в премоторной и моторной обла-

стях коры в МЭГ. Таким образом, гамма-активность играет важную роль в обеспечении моторной деятельности.

По мнению авторов, гамма-активность отражает управление мышечной активностью.

Гамма-активность мозга в процессах обработки семантической информации

Участие гамма-активности мозга в обработке семантической информации отмечено в работах R.R. Llinas, V. Ribary, D. Jeanmonod с соавт. (1999), D.W. Loring, D.E. Sheer, J.W. Largent (1985), L. Marshall, M. Molle, P. Bartsch (1996), M.M. Minner, M. Junghofer, R. Elbert с соавт. (1997), V. Ribary, A.A. Ioannides, K.D. Singh с соавт. (1991). В то время как для альфа-ритма таких различий выявлено не было.

В частности, F. Pulvermuller, C. Eulitz, C. Pantev с соавт. (1996) показали, что выраженность гамма-ритма отличается в разных областях коры в процессе опознания существительных и глаголов.

В исследовании E. Rodriguez, N. George, J.Ph. Lachaux с соавт. (1999) при опознании лиц показано, что синхронность и спектральная мощность гамма-ритма возрастали между зрительно-височными и теменными областями, когда неопределенный стимул опознавался как лицо.

M. Muller, A. Keil, T. Gruber с соавт. (1999) отмечали возрастание гамма-активности в височных и лобных областях правого полушария по сравнению с гамма-активностью в левом полушарии в том случае, когда испытуемые просматривали положительные эмоциональные картинки; гамма-активность также возрастала в правом полушарии при просмотре эмоционально-нейтральных картинок.

Таким образом, имеющиеся литературные данные указывают на важную роль высокочастотной электрической активности мозга в процессах обработки семантической информации.

Гамма-активность коры головного мозга при нарушениях высших психических функций и заболеваниях ЦНС

В последнее время возрастает число работ, посвященных исследованию гамма-активности при различных психических расстройствах, что открывает дополнительные возможности в понимании функциональной роли гамма-активности в восприятии, внимании, возбуждении, межполушарном взаимодействии.

Считается, что синхронная гамма-активность является интегрирующей активностью, которая нарушается при патологической активности мозга, при шизофрении, связанной с нарушениями мышления.

Исследования гамма-активности мозга при шизофрении показали, что негативные симптомы этого заболевания связаны с уменьшением активности в гамма-диапазоне, а позитивные – с ее возрастанием.

Нарушение гамма-активности наблюдали также при других психоневрологических заболеваниях. Значимые изменения в гамма-ритме обнаружили у пациентов с болезнью Альцгеймера.

По сравнению с контрольной группой здоровых (при решении арифметических задачи), D.W. Loring, D.E. Sheer, J.W. Largent (1985) выявили у больных как снижение межполушарной асимметрии гамма-активности, так и полную редукцию гамма-активности. Снижение ответной реакции на предъявление зрительных и слуховых стимулов в диапазоне гамма-активности (а также альфа- и бета-активности) у больных с болезнью Альцгеймера наблюдали В.Б. Стрелец, Ж.В. Гапах, В.Ю. Новотоцкий-Власов и др. (2005), а также A.L. Politoff, N. Monson, R.P. Stadter с соавт. (1995).

Изменения мощности гамма-ритма обнаружили V. Ribary, A.A. Ioannides, K.D. Singh с соавт. (1991) и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при старении. Гамма-активность исследовалась и при эпилепсии. ЭЭГ-исследования J. Yordanova, R. Banaschewski, V. Kolev с соавт. (2001) с регистрацией внутрикорковых потенциалов выявили у пациентов с галлюцинациями и нарушениями речи устойчивые эпилептические разряды, включающие высокочастотную активность, в левой височно-затылочной области.

Высказано предположение, что когнитивные задачи, вызывающие повышение гамма-активности, провоцируют также эпилептическую активность у больных.

Более того, F. Aoki, E.E. Fetz, L. Shupe с соавт. (1997) показали, что гамма-синхронность выше у больных с более тяжелыми и частыми эпилептическими припадками.

Fisher, Webber, Lesser et al. (1992) рассматривают повышение мощности спонтанного или вызванного гамма-ритма перед началом эпилептического припадка триггером эпилептической активности.

Таким образом, высокочастотная электрическая активность мозга (гамма-ритм) играет важную роль в когнитивных процессах. Полагают, что это связано с тем, что на частоте гамма-ритма происходят синхронизация активности и функциональное объединение нейронов для совместной деятельности.

Различные психические и неврологические заболевания сопровождаются выраженными изменениями гамма-активности мозга. Характер этих изменений зависит от вида заболевания и степени его тяжести. Поэтому гамма-активность мозга может быть использована для диагностики указанных заболеваний и оценки степени тяжести этих заболеваний.

Сверхмедленная электрическая активность мозга

Впервые регистрация сверхмедленной электрической активности мозга была произведена в 1875 г. британским физиологом Ричардом Катоном, а в России – В.Я. Данилевским.

Однако из-за технической сложности регистрации этой активности мозга исследования в этой области практически не проводились. Больше внимание было уделено регистрации ЭЭГ в обычном частотном диапазоне (0,5–30 Гц). Интерес к сверхмедленной активности мозга возобновился в 1960–1970-х гг. с появлением новых технических возможностей, которые позволяли проводить исследования в этом направлении.

Сверхмедленная электрическая активность мозга – это собирательное понятие, описывающее биоэлектрические явления, регистрируемые с поверхности головы, коры и подкорковых образований у животных и человека в частотном диапазоне от 0 до 0,5–1,5 Гц.

Это понятие используется для описания как спонтанной, так и вызванной активности в этом частотном диапазоне.

Сверхмедленные биоэлектрические процессы принято классифицировать с учетом их амплитудных и временных характеристик. При этом выделяют:

1. Дзета-ритм – это спонтанные колебания потенциалов мозга с периодом от 2–4 до 12 с и амплитудой от 15 до 150 мкВ. Наблюдается этот ритм при активации внимания, при выполнении тестов на кратковременную память, при выполнении двигательных проб.

2. Тау-ритм представляет собой спонтанные колебания электрических потенциалов мозга с периодом от 12 до 60 с и амплитудой от 200 до 3 000 мкВ. Наблюдается при выполнении какой-либо когнитивной деятельности и двигательных тестов.

3. Эпсилон-ритм – это медленные колебания электрических потенциалов мозга с периодом от 1 мин и более и амплитудой до 2 000 мкВ. Наблюдаются при развитии эмоциональных реакций, при обучении и тестах на извлечение ранее заученной информации из долговременной памяти.

4. Омега-потенциал, или постоянный потенциал мозга – это устойчивые (в течение нескольких минут или десятков минут) потенциалы мозга милливольтового диапазона.

Природа сверхмедленной электрической активности мозга

К настоящему времени предложены следующие гипотезы о природе медленных потенциалов мозга:

1) эти потенциалы являются отражением информационной деятельности нервных клеток;

2) они обусловлены изменением метаболизма нервных клеток при реализации той или иной информационной функции;

3) эти потенциалы имеют двойственную природу: с одной стороны, они связаны с метаболизмом, а с другой – с информационной активностью нейронов;

4) медленные потенциалы – это сумма биоэлектрической и биохимической активности.

Синхронный характер изменений, протекающих в различных структурах мозга, позволил сформулировать Н.А. Аладжаловой (1962) и В.А. Илюхиной (1982) и другим авторам представления о существовании сверхмедленной управляющей системы мозга, которая формируется на основе нейрогуморальных взаимодействий центральных и периферических структур и осуществляет регуляцию функциональных состояний организма.

Методические особенности регистрации медленных потенциалов мозга

Для регистрации медленных потенциалов используются неполяризующиеся электроды, которые имеют стабильный собственный потенциал, низкое сопротивление по постоянному току (порядка нескольких кОм) и не поляризуются при прохождении через них тока. Они представляют собой либо металл, погруженный в насыщенный раствор своей соли (так называемые электроды 1-го рода, например $Zn/ZnSO_4$, $Cu/CuSO_4$), либо комплекс, состоящий из металла, его труднорастворимого соединения и насыщенного раствора хорошо растворимой соли с тем же анионом. Их называют электроды 2-го рода (например черненная платина, $Ag/AgCl$ и др.).

При регистрации медленных потенциалов используются активные электроды, которые располагаются на поверхности головы, в коре или

подкорковых образованиях мозга, и электроды сравнения (индифферентные, референтные), потенциал которых принимается равным нулю.

Для регистрации медленных потенциалов с поверхности кожи головы используют усилители постоянного тока с большим входным сопротивлением (до 100 МОм), которые позволяют осуществлять непрерывное наблюдение за их динамикой при использовании комплекса усилитель тока – самописец или другой регистратор.

Медленные потенциалы и состояние центральной нервной системы человека

Исследования В.А. Илюхиной (1982), показали что умственные, сенсорные, физические, эмоциональные нагрузки, а также различные патологические состояния сопровождаются изменениями сверхмедленной электрической активности мозга.

По данным В.С. Русинова (1969), сверхмедленные ритмы исчезают лишь при глубоком наркозе, после травмы мозга, электрических и механических раздражений коры.

А.В. Орловым (1986) экспериментально показано, что уровень омега-потенциала мозга у детей и взрослых несколько различен.

У большинства детей (более 70%) величина омега-потенциала варьирует в пределах 20–40 мВ.

По данным В.А. Илюхиной и др. (1982), Ю.В. Белецкого и А.Г. Якименко (1966), у практически здоровых взрослых уровень омега-потенциала в состоянии спокойного бодрствования варьирует от 1 до 60 мВ и даже 75 мВ.

Исследованиями Т.Г. Медведева (1981) показано, что в норме реакция организма на функциональную нагрузку находит отражение в форме увеличения исходного уровня омега-потенциала в пределах 25% от исходного значения. Затем величина омега-потенциала снижается (примерно через 3 мин) и возвращается к исходному уровню (через 7 мин).

Значительное снижение омега-потенциала (более чем на 50%) через 7–10 мин после функциональной нагрузки является прогностически неблагоприятным признаком истощения или патологических нарушений в системе регуляции. Снижение уровня омега-потенциала до 25% от исходного уровня в ответ на нагрузку свидетельствует об умеренном утомлении и перенапряжении механизмов регуляции.

Подобные изменения омега-потенциала после нагрузки наблюдаются, в частности, при неблагоприятном течении беременности, в том числе,

при токсикозе. У практически здоровых беременных женщин Т.Г. Медведев (1981) отмечал увеличение постоянного потенциала примерно на 25% от его исходной величины.

Генерализованное или локальное (в отдельных структурах мозга) увеличение омега-потенциала наблюдали Г.Т. Дзидзигури и Г.Г. Иванов (1985) при усилении интенсивности патологического возбуждения у больных эпилепсией. Детальный анализ изменений омега-потенциала у больных одного возраста со сходными клиническими проявлениями и диагнозом позволил В.А. Илюхиной и др. (1982) описать 10 типовых паттернов в ответ на однократную функциональную нагрузку. Сходным для всех типов было отклонение омега-потенциала после функциональной нагрузки на 50% и более от его исходного уровня, а также иная, по сравнению с практически здоровыми лицами, направленность этих изменений.

Накоплены многочисленные данные о тесной связи динамики омега-потенциала мозга животных и человека со следовыми процессами при формировании условных рефлексов и обучении, в частности, к ранее неизвестным видам деятельности. Отчетливые сдвиги омега-потенциала наблюдали Yu. Khon, В.А. Илюхина (1981) при эмоциональных реакциях и необходимости обращения к долгосрочной памяти. Все это позволило сформулировать вывод о том, что текущие значения омега-потенциала достаточно надежно характеризуют уровень относительно стабильного функционирования организма и позволяют определить его адаптивные возможности к дозированным физическим и психическим нагрузкам в конкретный момент времени, в том числе в связи с качеством реализуемой деятельности.

Сходство сдвигов омега-потенциала, наблюдаемых при умственной, сенсомоторной и физической нагрузках, свидетельствует об их неспецифическом характере. Указанные сдвиги, по мнению И.А. Криволапчука (1988), отражают не конкретное содержание деятельности, а степень напряжения функциональных систем организма, в том числе центральной нервной системы, при ее выполнении.

Таким образом, регистрация и анализ динамики омега-потенциала позволяют дифференцировать патологическое и нормальное состояния мозга, оценить лабильность нервной системы при выполнении некоторых функциональных проб, предвидеть успешность реализации ранее необученными и обученными лицами тонких мышечных дифференцировок, диагностировать эмоциональные состояния и т.д.

В связи с этим в настоящее время омегаметрия наиболее широко используется в физиологии спорта при выработке оптимальных режимов

тренировки и в медицине, в частности при оценке эффективности послеоперационного восстановления функций мозга.

Другие ритмы ЭЭГ

Помимо рассмотренных основных ритмов ЭЭГ выделяют ряд дополнительных ритмов: дыхательный, лямбда-ритм и некоторые другие.

Полагают, «дыхательный ритм» связан с иррадиацией по коре электрических процессов, протекающих в дыхательном центре. Его частота совпадает с частотой дельта-ритма.

В условиях освещения при поисковых сканирующих движениях глаз в затылочных отведениях ЭЭГ регистрируются периодические колебания частотой 4–5 Гц, которые исчезают при фиксации взора и квалифицируются некоторыми авторами как лямбда-ритм.

Формирование электрической активности мозга в онтогенезе

Пренатальный период

Электрическая активность мозга у человеческого эмбриона появляется в 2-месячном возрасте. При этом уже наблюдается межполушарная асимметрия. Относительная межполушарная синхронность устанавливается после шести месяцев внутриутробного развития. Значительные изменения ЭЭГ наблюдаются на восьмом месяце пренатального периода. С этого времени начинает регистрироваться устойчивая электрическая активность коры большого мозга.

Постнатальный период

ЭЭГ новорожденного представляет собой аритмические колебания амплитудой 30–50 мкВ. Преобладают частоты 1–2 и 4 Гц, т.е. дельта- и тета-волны. В этом возрасте наблюдается реакция активации на достаточно сильные звуковые и световые стимулы.

ЭЭГ детей грудного и ясельного возраста (до 3 лет) характеризуется наличием тета- и альфа-ритмов с преобладанием тета-ритма (7–8 Гц). Амплитуда этих волн достигает 80 мкВ.

Ритмическая активность коры начинает регистрироваться с 2–3 месяцев постнатального периода.

На ЭЭГ детей дошкольного возраста (3–7 лет) преобладают два типа волн: альфа- и тета-ритмы, последний регистрируется в виде высокоамплитудных колебаний.

ЭЭГ детей в возрасте 7–10 лет характеризуется преобладанием альфа-ритма (9 Гц). Однако тета-ритм еще составляет около 25% общей электрической активности мозга.

На ЭЭГ детей в возрасте 10–12 лет появляется стабильный альфа-ритм частотой 10–12 Гц, колебания тета-ритма составляют 10% от общей электрической активности.

К 16–18 годам ЭЭГ детей по всем параметрам соответствует ЭЭГ взрослого человека.

Таким образом, в онтогенезе изменение ЭЭГ происходит в направлении от более медленных колебаний к более быстрым. При этом наблюдается усиление основного ритма ЭЭГ – альфа-ритма.

Осцилляторные системы мозга

По мнению Г.Г. Князева (2004) и других исследователей, в мозге существует несколько осцилляторных систем (дельта-, тета-, альфа- и бета-системы), которые обеспечивают генерацию соответствующих ритмов. Считается, что дельта- и тета-осцилляторные системы связаны со стволовыми и лимбическими структурами, а альфа- и бета-колебания – с таламо-кортикальными нейронными сетями. Ряд данных указывает на более раннее эволюционное происхождение «генераторов» низкочастотных ритмов. В частности, альфа-ритм является доминирующим у человека. У низших млекопитающих доминирует тета-ритм, а у рептилий – дельта-ритм. Поэтому осцилляторные дельта-, тета- и альфа-системы соотносят с тремя частями мозга: стволовой, лимбической и корково-таламической, которые формируются на разных этапах эволюции мозга. Указанные авторы полагают, что у человека имеются все три указанные системы, которые совместно участвуют в регуляции поведения, но находятся в реципрокных взаимоотношениях.

Считается, что дельта-система наиболее эволюционно древняя. Эта система участвует в обеспечении витальных биологических потребностей.

Тета-система взаимосвязана с дельта-системой, но в отличие от последней реализует поведение более гибко, она сопоставляет внутренние драйвы дельта-системы с накопленным жизненным опытом.

Альфа-система связана с восприятием и распознаванием сигналов из окружающей среды. Как тета- так и альфа-колебания связывают с процессами памяти.

Тета-колебания связаны с контекстуальной памятью, альфа-колебания – с семантической памятью. Контекстуальная память хранит чувственные образы, а семантическая – абстрактные знания.

Важной частью концепции Г.Г. Князева (2004) является реципрокность взаимоотношений между тремя системами. Смысл реципрокности заключается в том, что более новые осцилляторные системы осуществляют тормозной контроль над эволюционно более старыми.

ЭЭГ-корреляты состояния и индивидуальных особенностей человека

Многочисленные исследования показывают, что ЭЭГ отражает состояние человека (сон, бодрствование, психоэмоциональное напряжение, стресс, утомление, монотония и др.), а также его индивидуальные особенности (пол, возраст, интеллект, уровни экстраверсии и интроверсии и др.) (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Сравнительная мощность частот ритмов ЭЭГ в различных областях коры головного мозга человека в состоянии спокойного бодрствования, мкВ² (по: Русинов В.С., Ливанов М.Н., 1988)

Области регистрации	Ритмы ЭЭГ			
	дельта	тета	альфа	бета
Лоб (всего)	21,0±1,13	14,75±0,87	–	9,40±0,65
Слева			18,00±1,49	
Справа			19,40±2,05	
Висок (всего)	13,3±0,99	11,40±0,84	–	7,20±0,79
Слева			14,40±0,84	
Справа			8,10±1,15	
Центр (всего)	17,6±1,32	14,00±1,25	–	9,15±0,76
Слева			18,40±4,90	
Справа			18,00±2,10	
Темя (всего)	18,1±1,24	15,20±1,40	–	12,85±1,27
Слева			22,80±3,90	
Справа			18,60±2,30	
Затылок (всего)	21,0±1,08	18,80±1,14	–	15,90±0,92
Слева			32,10±0,06	
Справа			45,00±5,50	

Индивидуальные различия ЭЭГ настолько существенны и устойчивы, что превосходят изменения ее параметров у одного и того же человека, обусловленные флуктуациями состояния.

Т а б л и ц а 1.2

**Соотношение амплитудно-частотных характеристик мозговых волн
и уровня бодрствования (по: Хессет Дж., 1981)**

Delta < 4 Hz	Theta 4–8 Hz	Alpha 8–13 Hz	Beta > 13 Hz
Сон	Дремота	Расслабление	Активность
			

Т а б л и ц а 1.3

Сопоставление характеристик личности и данных ЭЭГ

Характеристика записи ЭЭГ	Характеристика личности	Автор, год
Синдром гипервозбудимости. Медленный и быстрый альфа-ритм небольшой амплитуды, группируется в короткие вспышки на фоне десинхронизированной активности. Бета-волны (15–20 кол./с) в центральных областях. Выражен эффект фотостимуляции. На гипервентиляцию не реагирует	Неустойчивая, динамичная, порывистая творческая личность. Активная, независимая личность, стремящаяся к руководству. Гиперчувствительная, гиперэмоциональная, гиперреактивная, нервная личность. Резкая, импульсивная, неустойчивая, сильно реактивная. Нервная, доминирует симпатический тонус. Имеет тенденцию к беспокойству	Saul H., Davis H., Davis P.A., 1937, 1949 Gastaut H., Poirier F., 1961 Mundy-Castle A.C., 1953 Ulett G.A., Gleser G., Winokur G. et al., 1953
Синдром гиповозбудимости. Быстрый альфа-ритм, постоянный, большой амплитуды. Бета-активности нет. Отсутствует эффект на фотостимуляцию. Замедление ритма после гипервентиляции	Методическая, медленная, подчиняемая, осторожная. Пассивная, зависимая, подчиняемая, застенчивая, покорная, старающаяся избежать напряжения, опасности и ответственности. Послушная, без агрессивных тенденций, избегающая опасности и ответственности. Медленная, спокойная, тихая. Медленная, осторожная, настойчивая, однообразная, упорная, темперамент устойчивый. Медленная, доминирует парасимпатический тонус. Враждебная	Saul H., Davis H., Davis P.A., 1937 Saul H., Davis H., Davis P.A., 1949 Gastaut H., Gastaut Y., Roger A. et al., 1951 Mundy-Castle A.C., 1953 Ishinose N., 1947 Davis H., Davis P., 1949

В частности, показано, что у монозиготных близнецов полная идентичность характеристик ЭЭГ наблюдается в 80% случаях, тогда как у дизиготных – в 5% (табл. 1.2, 1.3).

Классификация типов ЭЭГ по Е.А. Жирмунской и В.С. Лосеву (1984)

Тип 1 – организованный во времени и пространстве (норма). Основной компонент ЭЭГ – альфа-ритм, характеризующийся высокой регулярностью, хорошей модулированностью по амплитуде, хорошим или слабым градиентом по поверхности головы.

Тип 2 – гиперсинхронный (умеренно нарушенный). Чрезмерно регулярная альфа-, бета- и тета-активность при утрате региональных различий.

Тип 3 – десинхронизированный (умеренно измененный). Характеризуется почти полным исчезновением или значительным снижением амплитуды альфа-волн, увеличением амплитуды и выраженности бета-колебаний или их отсутствием, наличием небольшого количества медленных волн. Амплитуда всех ЭЭГ-колебаний очень незначительная.

Тип 4 – дезорганизованный (значительно нарушенный). Выраженная, но недостаточно регулярная по частоте высокоамплитудная альфа-активность, наблюдаемая во всех областях мозга. Бета-активность усилена по амплитуде, часто представлена низкочастотными колебаниями. Могут присутствовать дельта- и тета-волны высокой амплитуды.

Тип 5 – дезорганизованный, с преобладанием тета- и /или дельта-активности (грубо нарушенный). Характеризуется незначительной выраженностью альфа-активности. Регистрируются либо отдельные дельта-, тета- и бета-колебания, либо ритмическая активность в диапазонах дельта- и / или тета-ритма. Амплитуда ЭЭГ либо не отличается от нормы, либо высокая.

Вызванные потенциалы

В 1875 г. английский исследователь Ричард Катон впервые показал, что в мозгу возникают электрические потенциалы в ответ на стимуляцию какого-либо сенсорного органа. Внедрение метода ВП сдерживалось трудностью регистрации, так как из-за малой амплитуды ВП маскировались ритмами спонтанной ЭЭГ. Широкое применение в научных исследованиях и клинике метода ВП получил в 50–60-х гг. XX в. Пионером считается Дж. Дausон, который предложил способ выделения ВП с помощью суммации однотипных ответов.

Вызванные потенциалы – это электрические потенциалы, которые могут быть зарегистрированы в любом отделе ЦНС (в том числе и с поверхности головы человека или животного) в ответ на раздражение рецепторов, сенсорных путей или ядер (рис. 1.6).

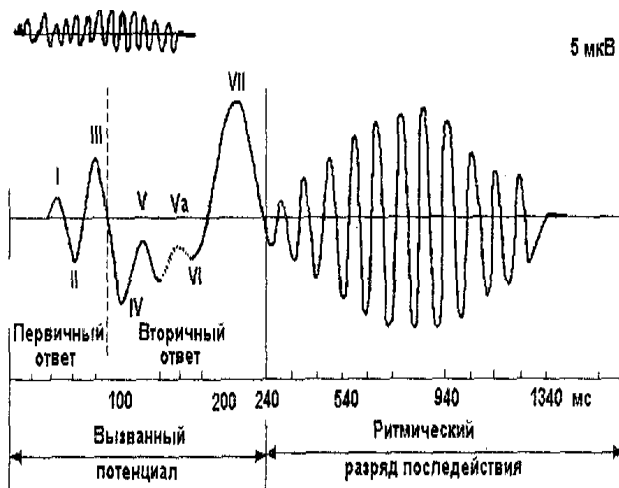


Рис. 1.6. Зрительный ВП на световую вспышку у человека при записи от затылочно-теменных электродов, расположенных по средней линии (по: Шагас Ч., 1975)

В зависимости от модальности предъявляемых раздражителей выделяют слуховые, зрительные и соматосенсорные ВП.

Метод ВП, по существу, является модификацией метода ЭЭГ. Регистрация ВП осуществляется с помощью обычных электроэнцефалографов.

Связанные с событиями потенциалы мозга отличаются от ВП тем, что регистрируются не в ответ на воздействие каких-то внешних стимулов, а в связи с выполнением испытуемым каких-либо действий (например, сжать кисть в кулак) или мысленных заданий.

Установлено, что амплитудные и временные характеристики ВП существенно зависят от модальности, интенсивности и сложности предъявляемых стимулов, от состояния и индивидуальных особенностей человека.

Зависимость характеристик ВП от интенсивности и сложности предъявляемых стимулов иллюстрируют рис. 1.7, 1.8.

В условиях, когда от испытуемых либо требовалась, либо не требовалась ответная реакция на стимулы, была зарегистрирована так называемая волна ожидания (рис. 1.9).

Интенсивность

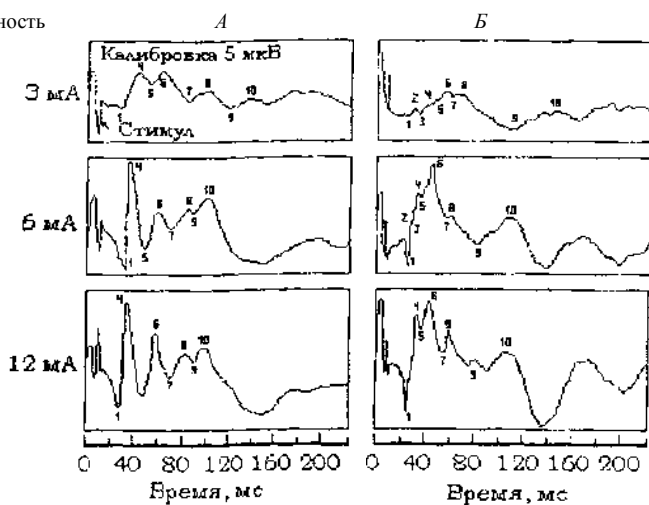


Рис. 1.7. Зависимость амплитуды различных компонентов соматосенсорных ВП от интенсивности электрокожного раздражителя у двух (А и Б) обследуемых (по: Шагас Ч., 1975)

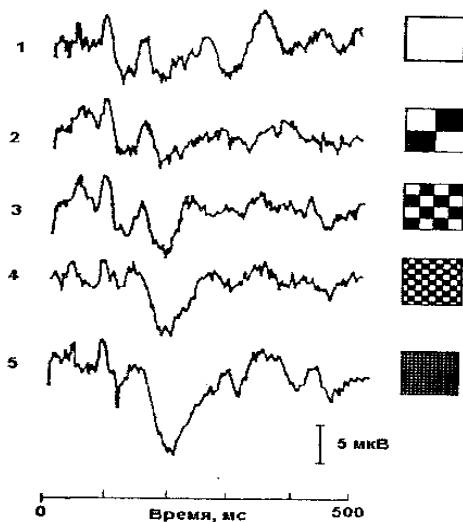


Рис. 1.8. ВП на структурированные зрительные стимулы, увеличивающейся плотности (по: Шагас Ч., 1975)

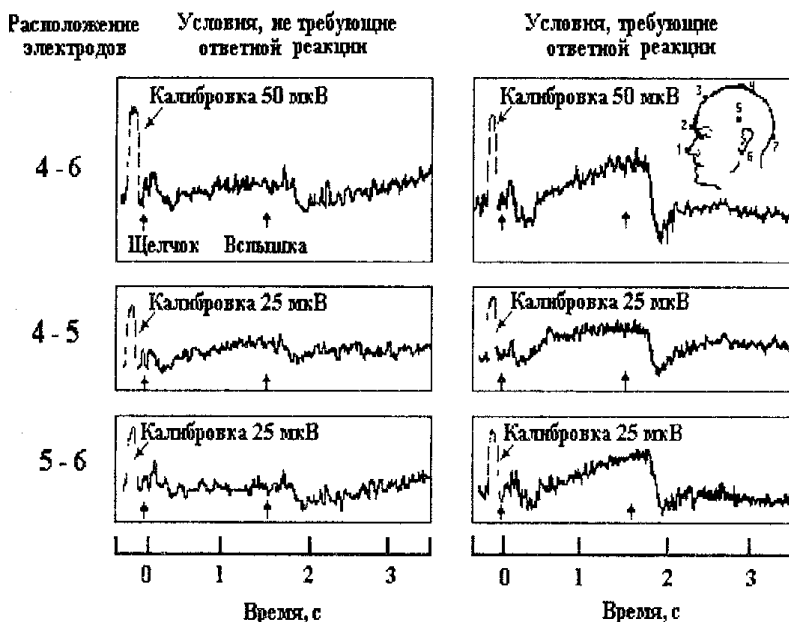


Рис. 1.9. Условная негативная волна (Е-волна), регистрируемая в ситуации, требующей ответной реакции испытуемого (по: Шагас Ч., 1975)

1.3. Магнитоэнцефалография

При изучении активности мозга у человека используется также МЭГ, основанная на регистрации магнитного поля, возникающего вокруг мозга как объемного проводника с током. Магнитоэнцефалография – одна из уникальных инновационных технологий нейроимиджинга. Данный метод позволяет с высокой точностью локализовать источники нейронной активности в пространстве и времени. Наряду с фундаментальными исследованиями, такими как исследования сенсорных и моторных функций мозга и когнитивных процессов памяти, внимания, речи и других, МЭГ дает возможность неинвазивной локализации эпилептических очагов патологической нейронной активности и дифференциальной диагностики различных форм эпилепсии, что позволяет осуществлять предоперационную диагностику.

Магнитоэнцефалографическое картирование источников нейронной активности

Мозговые процессы, реализующие механизмы восприятия и более высокоуровневые когнитивные функции, протекают с высокой скоростью. Так, от наружного уха до первичной слуховой коры звуковой сигнал доходит за 20 мс, после чего, например, в случае предъявления слов на слух, сигнал распространяется в зоны, связанные с речью и языком, максимум за 100–200 мс, проходя на каждом этапе сложную обработку во всех задействованных областях мозга. Очевидно, что для понимания таких механизмов необходимо иметь возможность локализовать их не только в пространстве, но и во времени. Появившиеся в последние десятилетия современные методы отображения гемодинамических процессов, например фМРТ или ПЭТ, позволяют получить точную (до нескольких миллиметров) пространственную локализацию. Однако их временное разрешение (несколько секунд) на несколько порядков ниже скорости реально протекающих нейронных процессов. Лишь технологии ЭЭГ и МЭГ, обладающие возможностью непосредственной регистрации электрической нейронной активности, могут обеспечить получение точной временной информации о мозговых процессах неинвазивным путем. ЭЭГ и МЭГ фиксируют соответственно электрические и магнитные поля, порождаемые согласованной активностью популяций нейронов мозга. Среди преимуществ МЭГ по сравнению с прочими технологиями нейромониторинга — низкая чувствительность регистрируемого магнитного поля к анизотропии электромагнитных свойств тканей и высокая плотность сенсоров, которая позволяет достичь большей точности в пространственной локализации динамики нейронных процессов. Кроме того, МЭГ обладает рядом существенных практических преимуществ перед другими методами функциональной нейровизуализации. Так, МЭГ-исследование проходит, как правило, в тихой обстановке, тогда как регистрация фМРТ сопровождается постоянным шумом аппаратуры. При регистрации магнитоэнцефалограммы не используются радиоактивные вещества (как в случае с ПЭТ). Перед проведением МЭГ отсутствует длительная процедура подготовки испытуемого (например, фиксация электродов, как при ЭЭГ). Все это делает МЭГ особенно удобным методом как для взрослых испытуемых, так и для маленьких детей и практически любых групп пациентов. Метод МЭГ основан на измерении крайне слабых магнитных полей и их градиентов (с индукцией магнитного поля 10–13–10–15 тесла (Тл),

что на 8–10 порядков меньше, чем у магнитного поля Земли), порождает электрической нейронной активностью в мозге. Регистрация магнитных полей мозга возможна благодаря использованию сверхчувствительных сенсоров магнитного поля (сквидов, или сверхпроводящих квантовых интерферометров), погруженных в жидкий гелий с температурой около 4 К.

Как следствие миниатюризации высокочувствительных сенсоров магнитного поля в последние годы большое распространение получила технология высокоточной МЭГ (high density MEG). Высокоточные МЭГ-установки отличаются большим количеством сенсоров (до нескольких сотен), что позволяет одновременно производить запись активности многих областей мозга, получая наиболее полную картину пространственно-временных паттернов мозговой деятельности. До последнего времени эта технология была недоступной для российских исследователей, хотя в 1970–1980-х гг. в СССР велись разработки в области магнитоэнцефалографии. Ситуация изменилась начиная с 2010 г., когда в Московском городском психолого-педагогическом университете был установлен прибор Vectorview (компания Elekta Neuromag) для многоканальной комбинированной регистрации МЭГ и ЭЭГ. Такая установка может с точностью до долей миллисекунд записывать мозговую активность одновременно по 434 каналам (306 сенсоров МЭГ и 128 каналов ЭЭГ). Обработка регистрируемых данных требует применения математических алгоритмов пространственной фильтрации, направленных на избирательное усиление нейронных компонент измеряемого сигнала и подавление электромагнитного шума окружающего мира.

Решение обратной задачи при локализации нейронных источников методом МЭГ

При анализе данных МЭГ встает проблема решения так называемой обратной задачи, которая состоит в восстановлении распределения активности нейронных источников на поверхности коры головного мозга. Решение обратной задачи по определению некорректно, поскольку любая поверхностная запись может объясняться бесконечным числом различных конфигураций внутренних источников. Однако в нейрокогнитивных экспериментах можно добиться единственности решения, если ввести ограничения, основанные на когнитивных, перцептивных или иных свойствах экспериментальной задачи, а также на нашем знании функциональ-

ной анатомии мозга. Пространственная точность локализации нейронных источников обуславливается не только аппаратными характеристиками, но и методами обработки сигнала и используемыми подходами к решению обратной задачи.

Первые подходы к решению обратной задачи основаны на дипольном (dipole fitting) и распределенном (minimum norm estimate) моделировании нейронных источников. К настоящему времени разработан ряд математических алгоритмов: например, методы подгонки эквивалентных токовых диполей (метод наименьших квадратов, RAP-MUSIC), оценки, минимизирующие норму решения (MNE, MCE, LORETA), сканирование при помощи адаптивных формирователей луча – SAM, sLORETA. Активно развиваются методы на основе различных вариантов сканирующих адаптивных формирователей луча, позволяющие достичь пространственного разрешения до 0,5 см. Наиболее распространенный метод решения обратной задачи в МЭГ – minimum norm estimate, MNE. В его основе лежит регуляризация некорректно поставленной задачи посредством введения дополнительного требования на минимальность квадратичной нормы решения (вектора токов). Этот метод основан на глобальной квадратичной минимизации и использует минимум предположений о пространственной структуре решения, выраженных в диагональности корреляционной матрицы активности нейронных источников. Метод LORETA отыскивает максимально гладкие решения, удовлетворяющие измеренным данным. Несмотря на высокую устойчивость, оба метода обладают сравнительно низким пространственным разрешением. Метод sLORETA эквивалентен одной из форм неадаптивного метода сканирующего формирователя луча и обладает несколько более высоким пространственным разрешением по сравнению с MNE и LORETA.

Среди новейших методов решения обратной задачи следует выделить подходы на основе формирователей луча, построенные в соответствии с принципами, заимствованными из радиолокационной науки, и позволяющие достичь пространственного суперразрешения. Фундаментальное отличие этих подходов от вышеперечисленных состоит в их локальности. Матрица обратного оператора находится построчно, т.е. отдельно для каждого узла координатной сетки в пространстве нейронных источников. Пространственное суперразрешение достигается благодаря использованию принципа адаптивности, который заключается в подавлении влияния только активных в исследуемом временном окне нецелевых источников. Отказ от глобальной оптимизации исключает необходимость использо-

вания априорной информации о пространственной корреляционной структуре активности нейронных источников. В контексте отображения активности мозга мы заинтересованы в оценивании во времени и пространстве нейронных источников, активность которых создает определенное распределение магнитных полей, регистрируемое на поверхности головы человека. Эта проблема сводится к оценке свободных параметров модели источника – группы активных нейронов, т.е. к способам моделирования обратной задачи. Моделирование же прямой задачи в контексте МЭГ заключается в предсказании магнитных полей, которые были бы зарегистрированы сенсорами при любых значениях нейронной активности (параметра I). При моделировании прямой задачи МЭГ параметры θ рассматривают как известные и заранее заданные. В них входит геометрия головы, расположение сенсоров на поверхности головы и т.д. Основным вход I в МЭГ – это общая электрофизиологическая активность нейронов. Экспериментальные данные (ЭД) – это магнитные поля, зарегистрированные на поверхности головы в условиях когнитивной или клинической парадигмы. Теоретическая модель T строится на знаниях об электродинамике, которые сводятся в МЭГ к уравнениям Максвелла с квазистатическими предположениями.

Проблема реконструкции активности мозговых источников по характеру внешнего электромагнитного поля относится к широкому классу обратных задач, решаемых методами математической физики. Оценка источников магнитных полей, как и другие технологии отображения активности мозга, связана с решением обратной задачи. Суть обратной задачи была сформулирована физиками в тех областях экспериментальной науки, где возникает нужда в сопоставлении теоретической модели с наблюдаемыми данными. Модель разрабатывается на основе теоретических знаний о природе наблюдаемого процесса, будь то климат Земли, колебания рынка акций или мозговая активность, и позволяет прогнозировать результаты реальных наблюдений. Основной задачей математического описания является то, как от входных данных модели I получить на выходе ЭД путем некоторой трансформации T .

Таким образом, мы имеем:

$$\text{ЭД} = T(I), \quad (1)$$

что описывает модель полученных ЭД.

Входные данные I и некоторые элементы T (в том числе величины, которые могут меняться без фундаментальных нарушений в системе и,

таким образом, не опровергать теоретическую модель) рассматривают как явные и неявные параметры системы в формуле (1). Разница между явной и неявной природой параметров скорее искусственная (так, в формуле (1) они не разделены) и может быть представлена следующим образом:

$$\text{ЭД} = T(I, \theta), \quad (2)$$

где θ отображает набор изначально неявных параметров в T . Предсказание наблюдений по теоретической модели с заданным набором параметров называется решением прямой задачи. Если, напротив, наблюдения используются для оценки величин некоторых параметров модели, то такая задача является обратной. Наиболее важный из теоретических аспектов локализации нейронных источников связан с множественностью решений обратной задачи. Изменяя параметры I , мы, тем не менее, можем получать одни и те же ЭД на выходе системы. И наоборот, имея фиксированные данные, наблюдаемые на выходе системы, мы можем найти множество вариантов таких параметров внутри системы, которые не будут противоречить уравнению (1). Таким образом, в то время как прямая задача имеет единственное решение в классической физике, что следует из принципов причинности, обратная задача может иметь множество решений – иногда кардинально различающихся моделей.

В МЭГ, а также и в ЭЭГ ситуация критична. Как теоретически показал Гельмгольц в XIX в., общая обратная задача, заключающаяся в нахождении источника электромагнитного поля снаружи проводника, имеет бесконечное количество решений. Таким образом, теоретически бесконечное число вариантов расположения мозговых источников будет соответствовать внешним наблюдениям электромагнитного поля в электро- и магнитоэнцефалографии. В результате решением таких задач занялись математики, специализирующиеся на проблемах плохой решаемости обратных задач. Математическим решением этих задач является добавление в модель необходимых дополнительных данных, которые можно получить из знаний в предметной области для дополнения теоретической модели. Однако и в этом случае результат решения обратной задачи может оказаться неверным. При практическом использовании результатов моделирования это может привести к драматическим последствиям. Так, например, если локализация эпилептического очага, предположительно определенная по результатам моделирования магнитных полей эпилептического спайка, не соответствует реальности, то резекции будет подвергнута здоровая мозговая ткань, а эпилептогенный очаг оста-

нется нетронутым. Современному взгляду на математическое решение некорректных задач положили начало исследования А.Н. Тихонова в 1960-х гг. и введение понятия «регуляризация», которое наглядно формализовало решение некорректных проблем.

Тихонов предполагал, что некоторые математические манипуляции над выражениями некорректных задач могут сделать их корректными в том смысле, что решение будет существовать и оно будет единственным. Совсем недавно для регуляризации стали использовать теорию вероятностей, в частности байесовский подход и вариационные байесовские методы, позволяющие оценить параметры априорного распределения амплитуды токовых диполей из самих данных. Таким образом, методология моделирования магнитных мозговых источников последовательно движется от методов решения обратной задачи к статистическим оценкам и выводам и приближается к другим методам функционального отображения активности мозга.

МЭГ в картировании языка и речи

В последнее десятилетие в связи с развитием сложнейших вычислительных методов, позволяющих увеличить пространственно-временную точность локализации источников нейронной активности, выросла значимость метода МЭГ для предоперационной диагностики. Магнитоэнцефалография может служить адекватным, а иногда и наиболее информативным методом исследования вызванной и спонтанной активности коры головного мозга. В отличие от метода фМРТ, в котором активность нейронов оценивается опосредованно, т.е. по изменению локального кровотока за счет определения разницы в насыщении крови кислородом (так называемого Blood Oxygen Level Dependent, или BOLD signal), МЭГ способна обнаруживать источники, связанные с изменением суммарной постсинаптической активности нейронов. Однако чувствительность МЭГ сильно зависит от ориентации источников тока по отношению к сенсорам; максимальное поле за пределами поверхности головы генерируется источниками, ориентированными по касательной к поверхности головы. Именно такое расположение источников нейронной активности обеспечивает высокую эффективность локализации источников в области центральной борозды и височной коры. Исследование височных областей является наиболее важным при локализации речевых функций у человека, например, с использованием вызванных полей (магнитных аналогов вызванных потенциалов). Благодаря оптимальной ориентации слуховой

коры относительно поверхности головы и, следовательно, относительно МЭГ-сенсоров почти 100% ее активности может быть зарегистрировано при помощи сверхчувствительных датчиков в МЭГ-исследовании. Токи, генерируемые пирамидными нейронами первичной слуховой коры, направлены по касательной к поверхности головы. В результате этого линии магнитного поля выходят за пределы поверхности головы, что позволяет регистрировать сигнал наилучшим образом.

Таким образом, методика МЭГ оказалась оптимальной для исследования восприятия речи – одного из наименее изученных когнитивных процессов у человека. Долгое время речевая функция оставалась предметом исследования исключительно поведенческих и психолингвистических дисциплин, которые, к сожалению, не могли дать информации о мозговых основах речи. Позже наши знания о речи обогатились благодаря данным нейропсихологических исследований, начиная с открытий XIX в., когда впервые были описаны зоны Брока и Вернике, ответственные за восприятие и генерацию речи. Работу продолжила школа А.Р. Лурии. Было установлено, что по выпадению функции при поражении определенных зон мозга оказывается возможным локализовать ее. Лишь в конце прошлого века в связи с развитием научно-технического прогресса и появлением уникальных технологий нейроимиджинга началось активное экспериментальное изучение мозга человека и наши знания обогатились результатами исследований функциональной нейроанатомии речи у здоровых испытуемых с использованием фМРТ и ПЭТ. Несмотря на то что данные, полученные с помощью этих методов, представляют несомненную ценность для понимания языка, сами методы не обладают достаточным временным разрешением для исследования лингвистических процессов, так как в процессе восприятия речи в мозге происходит быстрый и динамический анализ информации на каждом уровне ее обработки. Мозг должен успевать определять звуки, классифицировать их как фонемы (т.е. именно как речевые звуки), разбить на морфемы и слова, установить между ними грамматические связи и использовать их, для того чтобы построить целостную структуру фразы и понять ее смысл. Очевидно, что для понимания механизмов речи недостаточно пользоваться исключительно данными статических оценок поведения и анатомии мозга; здесь необходимы технологии отображения мозговой активности с высоким разрешением во времени. Как показывают исследования с использованием ЭЭГ и МЭГ, следы памяти для слов активируются при их предъявлении, что отражается в раннем (до 200 мс) всплеске актива-

ции на настоящие слова, в отличие от псевдослов, для которых отсутствует репрезентация. Подобная разница (при условии, что в остальном стимулы уравниены по своим характеристикам) является признаком лексического доступа к следам памяти в «умственном словаре».

В ряде исследований показано, что психофизиологические корреляты доступа к этим следам памяти отражаются в зарегистрированном сигнале МЭГ в виде активации, сконцентрированной в области верхней части левой височной доли. Психолингвистические теории сходятся в том, что обработка речи может рассматриваться как состоящая из следующих четырех уровней: 1) уровень фонологической обработки, на котором звуки речи анализируются на предмет их фонетических / фонологических свойств; 2) лексическая обработка, которая рассматривается как поиск единиц в «умственном словаре»; 3) семантическая обработка, в ходе которой оценивается смысл единицы информации; 4) уровень синтаксиса, на котором анализируется грамматическая информация, заключенная в связи слов в общей структуре высказывания. Растущее число исследований, в особенности МЭГ-данных, свидетельствует о скоростном и параллельном доступе к информации всех типов, как только она становится доступной в интервале временного промежутка около 100–200 мс, а возможно, и еще раньше, от 50 мс. Данная концепция скоростной обработки речи в мозге является пока довольно новой, однако она стремительно развивается, поскольку соответствует экологическим требованиям интерпретировать любую поступающую информацию настолько быстро, насколько это возможно. Скоростная обработка информации является критически важной для биологического выживания, поэтому нервная система эволюционировала в направлении максимально быстрой обработки сигналов. С этой точки зрения даже 200 мс для обработки вербальной информации могут казаться не такой большой скоростью. Данные нейроанатомических и функциональных исследований говорят о том, что передача информации между улиткой внутреннего уха и корой больших полушарий по самым быстрым путям занимает не более 10–20 мс, дальнейшие 15–20 мс уходят на то, чтобы передать сигнал из первичных слуховых зон в нижнелобную кору. Следовательно, существуют сильные нейробиологические доводы в пользу того, что как минимум первичное извлечение важной лингвистической информации из речи (если не интеграция ее в более широкий контекст) может быть практически немедленным, и МЭГ на данном этапе обработки информации незаменима для картирования речевой функции.

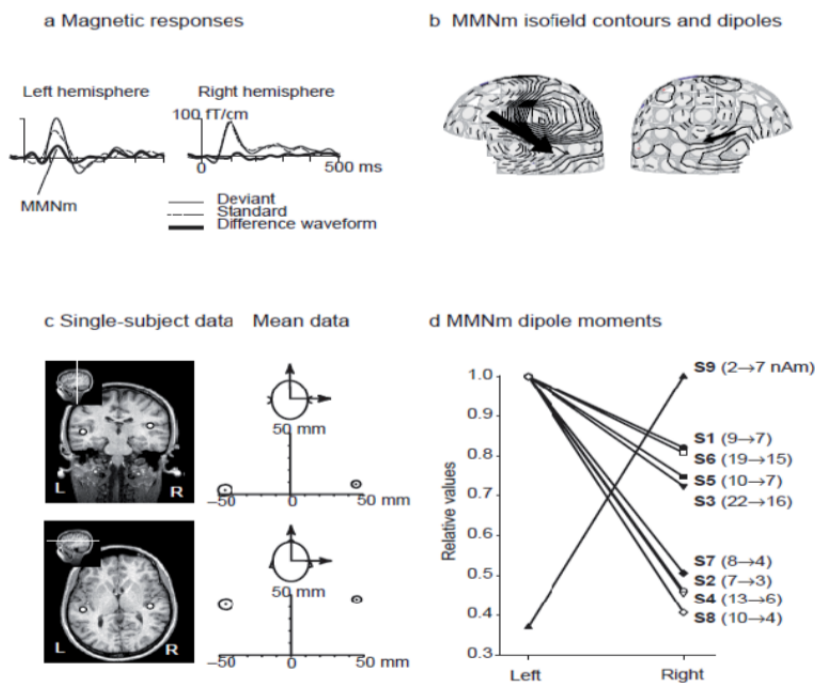


Рис. 1.10. Пример магнитных ответов мозга здоровых испытуемых на речевые стимулы: *a* – типичный пример ответов, зарегистрированных на одном градиометре (типе сенсоров) над слуховой корой каждого полушария. Магнитный компонент негативности рассогласования (мНР) представлен разностью (жирная линия) между ответами на стандартные стимулы (пунктирная линия) и на девиантные стимулы (тонкая линия); *b* – карты топографии силовых линий магнитного поля (шаг 8 фТл) для мНР над каждым полушарием, наложенные на сенсоры, образующие форму МЭГ-шлема. Стрелки указывают расположение и ориентацию токовых дипольных источников мНР. Пунктиром отмечены магнитные линии, идущие внутрь головы, сплошными кривыми – магнитные линии, идущие из головы; *c* – слева – местоположение токовых диполей – источников мНР в каждом полушарии типичного испытуемого, наложенных на индивидуальную МРТ. Диполи спроецированы на плоскость, ближайшую к двум источникам на уровне латеральной борозды; справа – соответствующее усредненное местоположение, отмеченное кругами (пять праворуких испытуемых), для диполей мНР в вертикальной и горизонтальной плоскостях. Стандартная ошибка расположения усредненных диполей мНР варьировала от 1 до 3 мм. Диаметр двух кругов пропорционален соответствующим средним значениям силы правого и левого диполей; *d* – результаты анализа межполушарной асимметрии по данным МЭГ-картирования: относительная и абсолютная (в скобках) сила диполей мНР для восьми праворуких и одного леворукого испытуемого в правом и левом полушариях (адаптировано из: Shestakova A. et al., 2002)

Методика записи МЭГ и совместной записи ЭЭГ и МЭГ уже привела к ряду открытий в области изучения нейробиологических основ речи. Кроме того, она является клинически перспективной с точки зрения исследования нарушений мозговых механизмов речевой функции и предоперационного картирования речевых зон. Таким примером приложений МЭГ является оценка латерализации речевой функции как при предоперационной диагностике, так и в связи с диагностикой различных заболеваний, связанных с нарушениями речи и прочих когнитивных функций. Например, у детей с диагнозом краниостеноз была обнаружена аномальная латерализация (вплоть до полного отсутствия активации в правом полушарии) ответа M200 на разнообразные типы слуховых стимулов – от гармонических тонов и щелчков до пения птиц (рис. 1.10).

Магнитоэнцефалография в психофизиологии развития

Как уже отмечалось выше, относительно высокое пространственное разрешение МЭГ по сравнению с ЭЭГ связано с тем фактом, что метод МЭГ не чувствителен к неравномерностям проводимости кожи, черепа и мозговых оболочек: магнитное поле без помех проникает сквозь ткани организма. В результате МЭГ позволяет локализовать источник активации в пространстве с большей степенью точности. Кроме того, МЭГ является бесконтактным методом локализации активности мозга и не требует использования ни электродов, ни электропроводной пасты для их наложения на поверхность головы испытуемого. Такие достоинства магнитоэнцефалографии делают этот метод уникальным инструментом для исследования мозга человека и особенно детей раннего возраста (рис. 1.11).

В исследованиях слуховой функции у детей наряду с наиболее широко используемым компонентом N1 ВП, возникающим в ответ на предъявление каждого стимула (так называемый onset response), все большую популярность приобретает компонент, известный как негативность рассогласования (НР) (mismatch negativity, MMN). НР и магнитная НР (мНР) являются коррелятами сенсорной памяти, так как возникают в ответ на рассогласование редкого (девиантного) стимула с моментальным следом памяти, сформированным часто повторяющимся (стандартным) стимулом. В более поздних исследованиях с использованием речевых стимулов выяснилось, что мНР является также коррелятом долговременной памяти, локализованной у взрослых в левом полушарии.



Рис. 1.11. 6-летняя испытуемая, принимающая участие в МЭГ-исследовании речи с использованием системы Vectorview
(по: Шестакова А.Н., Буторина А.В., Осадчий А.Е. и др., 2012)

У взрослых мНР обусловлена кортикокортикальными взаимодействиями, в то время как у детей аналогичные ответы могут быть активированы таламокортикальными проекциями. Если у взрослых людей N1 является самым распространенным компонентом ВП, то у детей эта реакция быстро затухает и при суммации ответов наиболее видимым экзогенным ответом становится N200 (M200) – основной компонент слуховых ВП у детей. Его пик, в отличие от пика N1 взрослых, приходится на 200 мс после начала предъявления стимула. Структура же мНР у детей сходна с ответом взрослых. Так, в исследовании мНР было показано, что младенец еще до своего рождения способен различать разницу между звуками по частоте почти в такой же степени, как и взрослые. В более позднем исследовании удалось зарегистрировать мНР у новорожденных детей в ответ на предъявление комплексных звуковых сигналов, представляющих собой суперпозицию нескольких гармоник. Аналогичные данные были получены в экспериментах других авторов.

На рис. 1.12 приводится типичный пример компонента M200, зарегистрированного в ответ на предъявление фонем родного языка детям младшего школьного возраста. Компонент локализуется в области слуховой коры, это иллюстрируется распределением амплитуд вызванных магнитных полей; мНР регистрируется в виде разницы между ответами на стандартный и девиантный стимулы. Локализация источника активности M200 (рис. 1.12) проводилась методом эквивалентных диполей, по одному диполю на каждое полушарие.

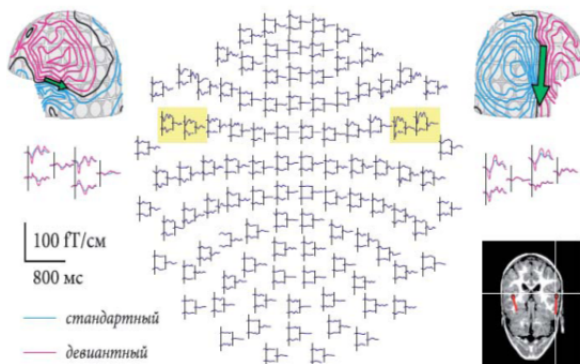


Рис. 1.12. Пример магнитного компонента негативности рассогласования (мНР) у 7-летнего испытуемого в ответ на предъявление гласных фонем родного языка. Активность мНР выражена в виде разницы между стандартным и девиантным ответами на кривых вызванных магнитных полей, а также в виде стрелок, символизирующих токовые диполи. Пик основного компонента вызванных полей (ВПоЛ) М200 у детей младшего школьного возраста приходится на 200 мс после начала предъявления стимула. Компонент отчетливо наблюдается в области слуховой коры в виде кривых вызванных магнитных полей (по: Шестакова А.Н., Буторина А.В., Осадчий А.Е. и др., 2012)

Ориентация диполя совпадает с исходными представлениями о том, что на МЭГ и ЭЭГ мы наблюдаем активацию пирамидных нейронов, расположенных перпендикулярно поверхности слуховой коры. При локализации источников использован метод структурной МРТ мозга испытуемого. Источники активности, связанной с обработкой речевого сигнала, локализуются в извилине Гешля.

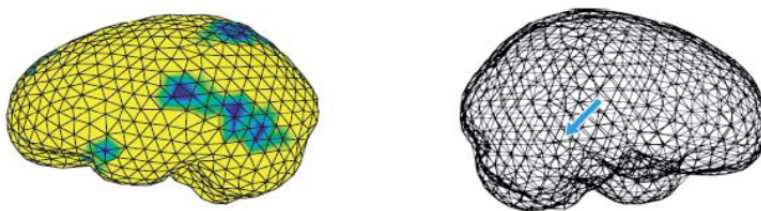


Рис. 1.13. Визуализация той же активности М200 в виде облака в пространстве, а не точечного диполя: здесь используется модель распределенной активности без ограничения количества диполей в отдельном полушарии (в частности, метод L1-нормы, или MCE). Стрелкой обозначены источники с максимальной амплитудой в области интереса – в височных областях мозга, где находится слуховая кора (по: Шестакова А.Н., Буторина А.В., Осадчий А.Е. и др., 2012)

На рис. 1.13 показана та же активация M200, что и на рис. 1.12, но в виде «облака» в пространстве, а не точки: здесь использовалась модель распределенной активности без ограничения количества диполей в отдельном полушарии – метод наименьшей нормы токов, в частности метод визуализации результатов локализации минимальной L1-нормы, известный также как метод *minimum current estimate*, или MCE. В данном случае алгоритм минимизирует сумму абсолютных значений амплитуд токов. Стрелками на моделях мозга обозначены источники с максимальной амплитудой в области интереса – височных долях мозга, где находится слуховая кора. Метод L2-нормы (также известный как *Euclidian l2 norm*), используется не менее широко и реализован, к примеру, в некоммерческом программном обеспечении MNE (MNE-Suite), разработанном Матти Хямяляйненем (США), а также SPM (Functional Imaging Laboratory, UCL, Лондон, Великобритания). В случае, когда неизвестных переменных (амплитуд диполей) больше, чем измеренных данных, среди множества всех пространственных распределений амплитуд диполей, удовлетворяющих измеренным данным, выбирают такое распределение, чтобы сумма квадратов амплитуд диполей была наименьшей – решение с минимальной энергией. Несмотря на существующие методологические сложности, связанные в основном с большей удаленностью коры головного мозга младенцев и маленьких детей от МЭГ-сенсоров и неконтролируемой подвижностью юных испытуемых, источники активности могут быть достаточно точно локализованы в слуховой коре. Это стало возможным при использовании системы постоянного отслеживания положения головы по отношению к сенсорам магнитоэнцефалографа. Кроме того, интеграция со структурной МРТ позволяет учитывать индивидуальную анатомию мозга. Магнитоэнцефалография может служить оптимальным методом исследования вызванной и спонтанной активности не только слуховой коры, но и других областей мозга, например соматосенсорной коры. Так, метод МЭГ успешно применяли для тестирования дифференцированного влияния стадии сна, в котором находились новорожденные, на их чувствительность к тактильной стимуляции. В данной работе впервые были зарегистрированы соматосенсорные ответы у новорожденных при помощи МЭГ (рис. 1.14).

Исследование также показало, что на стадии активного или поверхностного сна амплитуда соматосенсорных вызванных полей была меньше, чем в состоянии глубокого сна.

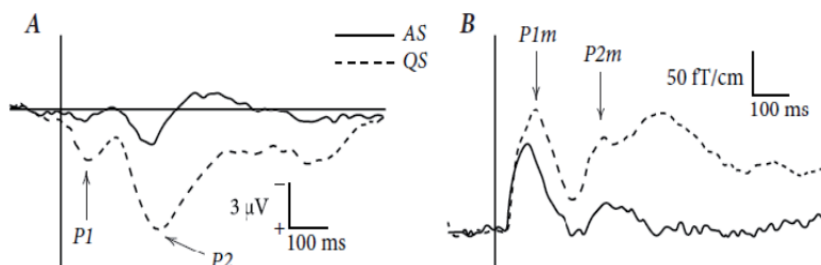


Рис. 1.14. Пример электрических (А) и магнитных (В) соматосенсорных вызванных ответов, зарегистрированных у новорожденных при тактильной стимуляции. Пунктирная линия – спокойный сон, сплошная – активированный сон. Вертикальными линиями отмечено начало тактильной стимуляции (по: Pihko E. et al., 2004)

Следует упомянуть о клинических приложениях метода МЭГ, основными из которых в педиатрии являются локализация источников судорожной активности в неокортексе, а также дифференциация фокальной и генерализованной форм эпилепсии как метод предоперационной диагностики. Эта методика успешно применяется для обследования как взрослых пациентов, так и детей.

Использование МЭГ в предоперационной диагностике и определении источников интериктальных спайков

С появлением метода регистрации соматосенсорных вызванных полей появилась возможность картировать активность в моторных и соматосенсорных областях с высоким пространственным и временным разрешением. Необходимо заметить, что о сохранности данных областей в первую очередь заботятся во время нейрохирургического вмешательства. Наряду с принципом локализации латерализация является одним из базовых принципов организации функциональной активности мозга. К примеру, развитие уникальной способности человека говорить, т.е. формулировать и формировать речевые сообщения, а также воспринимать и понимать речь других людей, привело в ходе эволюции к латерализации речевой функции в мозге человека, а именно к доминированию левого полушария у подавляющего большинства людей. У 90% праворуких людей доминирующим по речи является левое полушарие, но в остальных случаях имеет место «атипичное» распределение речевой функции по полушариям. Это диктует необходимость определения латерализации речевой функ-

ции во всех случаях оперативного вмешательства, когда могут быть затронуты речевые области левого полушария либо их гомологи в правом полушарии головного мозга.

Первичные сенсорные, моторные зоны и речевые центры относятся к невосполнимым зонам мозга. Когда существует опасность нарушить эти зоны вследствие оперативного лечения неврологических заболеваний (опухоли мозга, резистентные формы эпилепсии), требуется тщательное планирование нейрохирургического вмешательства. До сих пор одним из основных методов предоперационной диагностики латерализации функций мозга является интракаротидный амобарбиталовый тест, который проводится, чтобы выяснить, какое полушарие мозга пациента контролирует память, а также его способность говорить и понимать речь. Эта информация необходима хирургу для предотвращения таких осложнений, как нарушения речи при операциях на височной доле.

Интракаротидный амобарбиталовый тест был введен в клиническую практику канадским нейропсихологом Вадой и носит его имя. Во время тестирования, проводимого специалистом ангиографом, пациенту вводится через катетер во внутреннюю сонную артерию снотворное вещество амобарбитал. При введении амобарбитала в правую сонную артерию правое полушарие мозга «засыпает», т.е. перестает функционировать на несколько минут, тогда как левое полушарие продолжает работать. При введении в левую сонную артерию все происходит наоборот: левое полушарие «засыпает», а правое продолжает нормально работать. После введения амобарбитала врач-нейропсихолог проводит различные тесты, проверяя речь и память пациента. Если, например, при «отключении» левого полушария у испытуемого пропадает речь, а при «отключении» правого полушария она остается ненарушенной, то делается вывод о том, что способность пациента говорить контролируется левым полушарием. Инъекции препарата нередко сопровождаются нарушением сознания пациентов в виде спутанности, сонливости или психомоторного возбуждения независимо от вида анестетика, что, по-видимому, связано с кумулятивным эффектом препарата. Избежать такого эффекта возможно, если проводить исследования в разные дни, но это повышает риск осложнений. Вот почему весьма перспективным представляется использование современных неинвазивных методов картирования функций мозга, в первую очередь методики МЭГ, которая чувствительна к быстрым динамическим изменениям в активности, генерируемой в речевых областях.

Особый интерес представляет в этой связи парадигма, разработанная исследователями Университета Хьюстона, США. Использовалась задача на определение совпадения или несовпадения значений слов в пределах определенных категорий: например, апельсин и яблоко совпадают, потому что являются фруктами, а груша и молоток – нет, так как относятся к разным смысловым категориям. Еще в 1988 г. с использованием этой парадигмы было показано, что в 87% случаев магнитные ответы мозга локализовались в левом полушарии, что совпадало с процентом левополушарного доминирования, известного по данным предыдущих исследований, включая инвазивный тест Вады. Эти закономерности подтвердились в целой серии МЭГ-исследований испытуемых, говорящих на разных языках, с использованием парадигмы на распознавание слов. Оказалось, что в ответ на предъявление слова первичные области слуховой коры активируются билатерально, тогда как активность вторичных и ассоциативных областей четко латерализована в левом полушарии. Особый интерес вызывают исследования Центра когнитивных исследований в Хельсинки (Финляндия), где, используя такие простые стимулы, как фонемы, было установлено, что, тогда как у 10 из 10 праворуких испытуемых ответы были латерализованы в левом полушарии, у случайно попавшего в выборку леворукого испытуемого источник нейронной активности локализовался в правом полушарии. Таким образом, эти и другие исследования латерализации речи методом МЭГ дают основание предполагать, что неинвазивное МЭГ-обследование может быть использовано для определения латерализации на индивидуальном уровне и позволит заменить инвазивный амобарбиталовый тест. МЭГ также позволяет локализовать источники судорожной активности в неокортексе и дифференцировать фокальную и генерализованную эпилепсию. Эпилептическая активность намного четче выражена на магнитоэнцефалограмме по сравнению с электроэнцефалограммой. Кроме того, при помощи МЭГ возможно визуализировать вектор распространения патологической активности во времени и пространстве как внутри полушария, так и между полушариями мозга, используя, например, метод локализации множественных диполей. Недавние разработки в области обнаружения межприступной пароксизмальной активности привели к появлению автоматических методов анализа и обнаружения очагов на поверхности коры. Использование парадигмы скрытых марковских цепей позволило разработать методику оценивания каузальной структуры мультифокальной межприступной активности. Такой анализ в дальнейшем может помочь в выявлении зон инициации приступов среди множе-

ства зон ирритации и спланировать с учетом этих данных хирургическое вмешательство.

Таким образом, МЭГ является инновационным, высокотехнологичным нейрофизиологическим методом. Слабые магнитные поля (порядка 10–15 Тл), генерируемые нейронами головного мозга, бесконтактно улавливаются сверхчувствительными датчиками (сквидами). МЭГ обладает рядом преимуществ перед ЭЭГ, среди которых – точная пространственная локализация источника активности в коре головного мозга. Кроме того, МЭГ обладает высоким (миллисекундным) временным разрешением, что чрезвычайно важно для локализации динамических когнитивных процессов во времени, в частности речевой функции. В клинике этот метод зарекомендовал себя как эффективный способ локализации эпилептической активности. В некоторых случаях пространственная точность картирования соматосенсорных областей мозга методом МЭГ превосходит возможности фМРТ. Дальнейшее развитие метода, как нам представляется, будет направлено, с одной стороны, на усовершенствование технологии записи электромагнитной активности мозга и на разработку новых математических алгоритмов обработки сигнала с целью повышения чувствительности метода и точности пространственно-временной локализации нейронной активности в мозге. С другой стороны, в ближайшие годы развитие клинических аспектов МЭГ, вероятно, будет вестись в первую очередь в области предоперационного картирования мозговых функций, а также в определении источников патологической активности в мозге и в диагностических исследованиях неврологических и психиатрических расстройств.

1.4. Томографические методы исследования: функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) представляет собой активно применяемый в настоящее время метод функционального картирования головного мозга. Принцип действия метода заключается в регистрации BOLD-сигнала (blood oxygen level-dependent) от вокселей (объемных точек) при исследовании головного мозга в ответ на выполнение того или иного задания (парадигмы). В ответ на активацию той или иной области головного мозга в ней изменяются параметры гемодинамики, что приводит к снижению уровня дезоксигемоглобина и повышению уровня оксигемоглобина. При нейровизуализации это явление

ние характеризуется усилением интенсивности сигнала на серии томографических изображений, количественная оценка которых позволяет косвенно определить степень нейрональной активации. Эта методика широко применяется как за рубежом, так и в нашей стране не только с целью функционального картирования, но и для изучения явлений нейропластичности при различных заболеваниях центральной нервной системы (например, при инсульте, рассеянном склерозе, дистонии и пр.). Однако в последние 10 лет всё больший интерес исследователей привлекает методика фМРТ покоя (фМРТп). Принцип ее действия остается таким же, как и при классической фМРТ. Единственным отличием является отсутствие при фМРТп каких-либо парадигм (т.е. активных заданий или воздействий, предъявляемых пациенту). Во время проведения фМРТп обследуемый субъект находится в магнитно-резонансном томографе в состоянии покоя, ему даются инструкции максимально расслабиться и не думать о чем-либо конкретном. В различных работах встречаются разные взгляды относительно того, нужно ли обследуемому субъекту закрывать глаза или нет. Сторонники открытых глаз аргументируют свою позицию тем, что это предотвращает засыпание субъекта. При обработке полученных при исследовании временных последовательностей (т.е. колебаний BOLD-сигнала, оцениваемых для каждого исследуемого вокселя отдельно) оценивается схожесть временных и частотных характеристик (паттерна активации) между всеми имеющимися вокселями. Необходимо отметить, что при анализе сигнала при фМРТп интерес представляют именно низкочастотные колебания (около 0,01–0,1 Гц) временных последовательностей. В настоящее время имеется ряд доказательств, свидетельствующих о том, что эти низкочастотные колебания не являются артефактами в состоянии покоя (например, вследствие дыхательных движений и биения сердца), а отражают важнейший интегративный показатель деятельности мозга – *базальную нейрональную активность*. Об этом говорят: стабильная выявляемость определенных паттернов активации в состоянии покоя в различных группах исследуемых субъектов (воспроизводимость результатов); наличие корреляции этих паттернов со специфической картиной ЭЭГ; высокая зависимость между спонтанными BOLD-колебаниями и одновременно регистрируемой в эксперименте импульсной нейрональной активностью; соответствие характера распределения выявляемых паттернов активации участкам мозга, связанным между собой как функционально, так и структурно.

Возможности фМРТп

Сходство временных и частотных характеристик выявляемой при фМРТп активации в анатомически удаленных друг от друга участках головного мозга называется *функциональной коннективностью* (ФК). Считается, что этот феномен коактивации удаленных друг от друга областей головного мозга в состоянии покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы. Последние играют ключевую роль в обеспечении, в том числе сложных когнитивных процессов. Различные паттерны нейрональной активации, обладающие индивидуальными пространственно-частотными характеристиками, формируют так называемые *сети покоя* (СП). Существует несколько методов обработки данных фМРТп, позволяющих оценивать ФК и выявлять СП: кластерный анализ, первичный компонентный анализ, анализ независимых компонент, анализ на основе выбора зоны интереса. Одним из широко используемых методов (особенно на первых этапах обработки полученных данных) является анализ независимых компонент. Он относится к модель-независимым методам, т.е. методам, применение которых позволяет оценить ФК в пределах всего головного мозга и не требует наличия первоначальной гипотезы, на основе которой выстраивается последующий анализ. Этот метод применим ко всему массиву вокселей головного мозга и обладает высоким уровнем надежности для выявления широкого спектра СП, которые затем можно подвергнуть вторичному анализу и групповому сравнению.

Для фМРТп существует восемь относительно стабильно выявляемых СП. К ним относятся первичная моторная СП, первичная зрительная СП, экстрастриарная зрительная СП, островкововисочная СП, лево- и правополушарные теменно-лобные СП, лобная СП и СПРР ГМ (рис. 1.15). Последняя СП является наиболее постоянно выявляемой и, как считается, связана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов, контролем состояния окружающей обстановки и спонтанными мыслительными процессами. Она состоит из функционально связанных между собой коры задних отделов поясной извилины, предклинья, медиальных лобных отделов и нижних теменных областей. От иных СП эта сеть отличается тем, что ее активность значительно повышается в состоянии покоя и, наоборот, понижается при выполнении когнитивных задач. Это явление характеризует наличие базальной активности нейронов головного мозга в состоянии покоя.

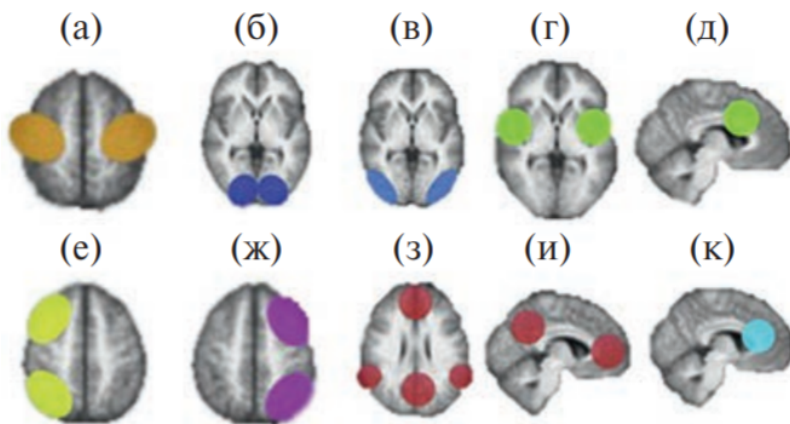


Рис. 1.15. Наиболее стабильно определяющиеся при фМРТп сети покоя (по: Van den Heuvel M.P. et al., 2010): *а* – первичная моторная СП; *б* – первичная зрительная СП; *в* – экстрастриарная зрительная СП; *г*, *д* – островкововисочная СП; *е* – левополушарная теменно-лобная СП; *ж* – правополушарная теменно-лобная СП; *з*, *и* – СПРР ГМ; *к* – лобная СП.

В настоящее время активно ведется изучение активации в пределах различных СП при широком спектре заболеваний центральной нервной системы. Так, опубликованы работы по оценке ФК при болезни Альцгеймера, иных деменциях, депрессии, шизофрении. Интенсивно исследуется изменение активности СП при болезни Паркинсона и болезни Гентингтона.

Опыт применения фМРТп в Российской Федерации

В России методика фМРТп стала осваиваться с 2013 г. Были получены первые изображения СПРР ГМ, характеристики которой совпадали с данными зарубежных работ. В 2014 г. была обследована группа здоровых добровольцев из 16 человек (из них 9 женщин, средний возраст 41,4 года, правши, без патологии со стороны центральной нервной системы). Всем исследуемым давалась инструкция закрыть глаза, расслабиться и постараться не думать о чем-либо конкретном. Исследование проводилось на МР-томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Тл. Анализ независимых компонент осуществлялся в статистической программе GIFT 2.0 (Group ICA for fMRI Toolbox) на платформе MatLab. Было выделено

25 независимых компонент и выявлено пять из восьми наиболее часто выявляемых СП: первичная зрительная СП, экстрастриарная зрительная СП, островково-височная СП, первичная правополушарная теменно-лобная СП и СПРР ГМ. Первичная зрительная сеть локализовалась в медиальных отделах затылочных долей, области шпорных борозд и в язычных извилинах. Экстрастриарная зрительная сеть определялась в средних и нижних затылочных извилинах. Островково-височная СП визуализировалась в верхних височных извилинах, средних височных извилинах и островке. Первичная правополушарная теменно-лобная СП была выявлена в нижних отделах теменной доли и средней лобной извилине правого полушария. В обследованной нами группе СПРР ГМ определялась в медиальных отделах лобных долей (поля Бродмана 10, 11), задних отделах поясной извилины (поле Бродмана 31), предклинье (поле Бродмана 7), а также в нижних теменных извилинах, супрамаргинальных и ангулярных извилинах (поля Бродмана 39, 40) (рис. 1.16). В настоящее время мы ведем активную работу по оценке применения фМРТп при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся расстройствами движений. Получены и опубликованы предварительные результаты по достоверным изменениям паттерна активации в СПРР ГМ при болезни Паркинсона и болезни Гентингтона в сравнении с группой здоровых добровольцев.

Выявленные изменения коррелируют с рядом клинических характеристик болезни Паркинсона и болезни Гентингтона – стадией заболевания, выраженностью когнитивных нарушений и др. Это позволяет предположить потенциально высокую значимость данных фМРТп как информативных биомаркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса (в том числе на фоне проводимой терапии).

Таким образом, исследование головного мозга человека с помощью фМРТп позволит более полно взглянуть на функциональные взаимосвязи между различными отделами центральной нервной системы как в норме, так и при различных заболеваниях. Примечательно, что возможность оценки функциональной составляющей работы головного мозга создает условия для изучения заболеваний, как имеющих известную органическую основу (например, нейродегенеративные болезни), так и не имеющих таковой (например, первичные психические расстройства). Это позволяет надеяться, что полученные данные по функциональным взаимодействиям между различными отделами головного мозга человека могут быть своеобразными биомаркерами, которые можно оценивать при исследовании эффективности тех или иных терапевтических методик.

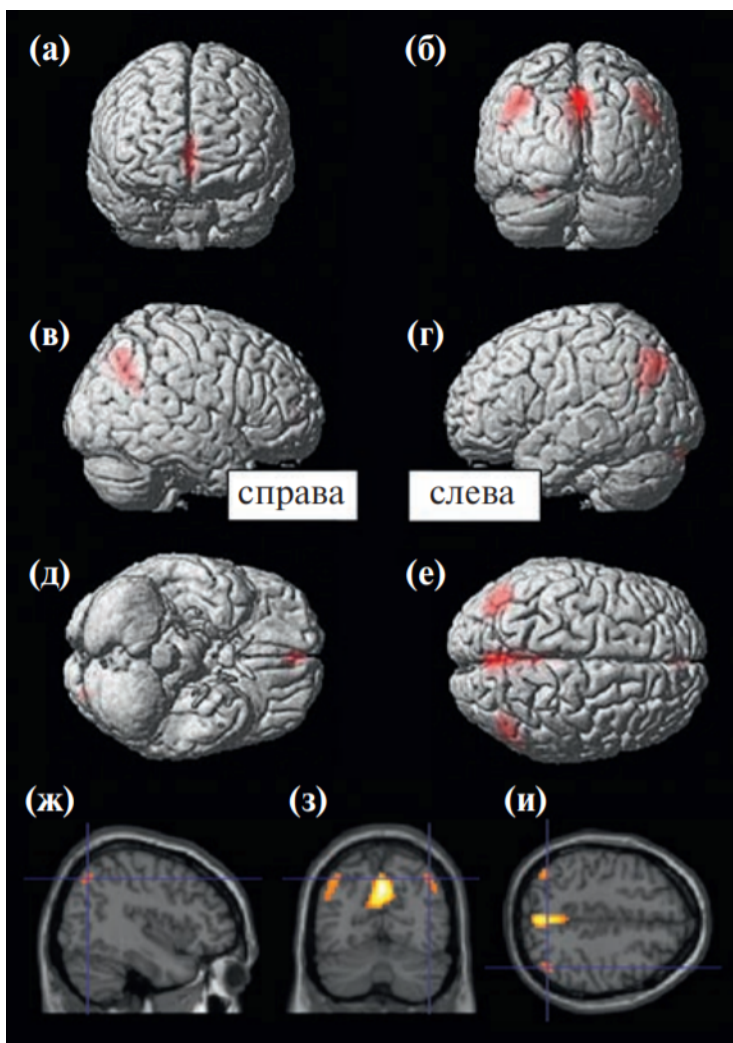


Рис. 1.16. Сеть пассивного режима работы головного мозга: *а–е* – объемные реконструкции мозга: *а, д* – медиальные отделы лобных долей; *б, е* – задние отделы поясной извилины, предклинья; *б–г, е* – нижние отделы теменных долей (супрамаргинальные извилины, нижние теменные доли). *ж–и* – те же зоны на МР-томограммах (по: Селиверстов Ю.А. и др., 2014)

Более того, эти данные могут дать ключ к более ранней диагностике целого ряда нейродегенеративных заболеваний и двигательных расстройств, что важно для своевременного начала соответствующей терапии.

1.5. Томографические методы исследования: позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это современный метод трехмерной визуализации, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в биологических тканях, обладающих высокой метаболической активностью.

Физические основы метода

В ходе исследований в кровь обследуемого вводят короткоживущий радиоизотоп, который с током крови поступает в мозг. Из-за избытка протонов в ядре во время радиоактивного распада эти изотопы излучают позитроны (положительно заряженные частицы), являющиеся формой антиматерии. В ходе реакции аннигиляции позитроны взаимодействуют с электронами и их масса переходит в энергию. При каждом таком событии (взаимодействие позитрона и электрона) масса переходит в энергию в виде двух фотонов с энергией 511 кэВ, которые распространяются под углом 180° друг от друга. В ходе исследований голова субъекта помещена в специальную ПЭТ-камеру, в которую в виде круга вмонтированы кристаллические детекторы фотонов. Подобное расположение детекторов позволяет фиксировать только те фотоны, которые образуются одновременно и разлетаются под углом 180° друг от друга. Области мозга с разной метаболической активностью поглощают введенный радиоизотоп с разной интенсивностью, но не утилизируют его. В той области мозга, активность которой повышена, кровоснабжение и соответственно концентрация изотопа выше, чем в других зонах мозга. Поэтому частота «вспышек», связанных с образованием фотонов аннигиляции, в активной области мозга выше и, следовательно «разлетающиеся» фотоны на одни детекторы попадают чаще, чем на другие. Информация от детекторов поступает на компьютер, который создаёт плоское изображение (срез) мозга. В современных ПЭТ-исследованиях часто используемым изотопом является 2-дезоксид-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкоза (18 ФДГ), аналог глюкозы, в котором гидроксильная группа замещена фтором-18. Период по-

лураспада фтора-18 равен 110 минутам, что значительно больше, нежели у других изотопов, использующихся при ПЭТ. Также могут использоваться изотопы: кислород-15 (период полураспада 2 мин), азот-13 (период полураспада 10 мин) и углерод-11 (период полураспада 20 мин). Изотопы для ПЭТ производятся в специальных ускорителях элементарных частиц – циклотронах. Получить изотоп для ПЭТ в простом ядерном реакторе невозможно, поскольку радиоактивная молекула встраивается в биологическую молекулу (в глюкозу, например) для того, чтобы нормально участвовать в физиологических или патологических процессах организма, что невозможно воспроизвести в реакторе.

История метода

ПЭТ (как метод исследования) стала доступна около 20 лет назад – и только сейчас она начинает занимать достойное место среди методов нейровизуализации в научных исследованиях и клинике. Первоначально ПЭТ применялась для диагностики патологии головного мозга и сердца, т.е. тех локализаций, где были доступны более дешевые методы исследования (рутинное радиоизотопное исследование или УЗИ), где была возможна постановка диагноза клинически (например, при заболеваниях головного мозга) без получения данных о метаболизме в пораженном органе. В 1990-х гг. многие клиницисты стали оценивать ПЭТ как метод, позволяющий поставить диагноз, определить стадию и оценить рецидив при многих злокачественных опухолях из-за высокой тропности изотопа 18-ФДГ к злокачественным клеткам с высокой метаболической активностью. Захват 18-ФДГ происходит по тому же механизму, что и захват обычной глюкозы, однако захват 18-ФДГ останавливается на этапе фосфорилирования аэробного гликолиза, изотоп соединяется с остатком фосфорной кислоты и остается в клетке. Это и обеспечивает получение снимков в течение 30–60 мин после инъекции, когда происходит фармакокинетическое распределение препарата по организму. С конца 1990-х гг. ПЭТ стала методикой, которая зарекомендовала себя в особенности среди онкологов, что стимулировало быстрый рост ее популярности и увеличение числа специалистов по ПЭТ среди радиологов. Появлению рутинной ПЭТ способствовала доступность изотопа 18-ФДГ, чей период полураспада равен 110 мин. Таким образом, изотоп мог быть доставлен в любую клинику на расстояние 100 и более километров от любого крупного города.

1.6. Транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это метод нейростимуляции и нейромодуляции, основанный на электромагнитной индукции электрического поля в заданном участке головного мозга. Начиная с 90-х гг. XX в. интерес к ТМС неуклонно возрастает, поскольку этот метод является неинвазивным и потенциально обладает широкими диагностическими и терапевтическими возможностями: число публикаций, посвященных ТМС, согласно базе данных PubMed, возросло с 67 в 1990 г. до 8 699 в 2012 г.

«Предшественником» ТМС стал метод транскраниальной электростимуляции головного мозга, разработанный в 1980 г. ТЭС позволяет регистрировать моторные вызванные потенциалы (двигательные реакции периферических мышц) в ответ на стимулирование двигательных зон коры через интактные ткани скальпа, что дает возможность оценивать функциональную целостность кортикоспинального пути на всем его протяжении. Однако болезненность процедуры резко ограничивает возможность использования ТЭС в клинической практике; в настоящее время ТЭС проводят с целью интраоперационного мониторинга при операциях на спинном и головном мозге у пациентов, находящихся под общей анестезией. Поиск более щадящих способов нейростимуляции привел к разработке в 80-х гг. прошлого века метода ТМС. С тех пор проведено множество исследований этого метода, предложены новые методики ТМС и новая аппаратура. В 1996 г. Национальный институт здоровья США (National Institute of Health, или NIH) впервые разработал клинические рекомендации по применению ТМС, которые были адаптированы в 1999 г. Международной федерацией клинической нейрофизиологии. В 2008 г. рекомендации NIH были обновлены и в настоящее время являются наиболее полным руководством по безопасности и клиническим аспектам применения ТМС.

Физические основы и параметры ТМС

ТМС основана на взаимосвязи между электрическими и магнитными полями и явлении электромагнитной индукции, открытом еще в 1831 г. английским физиком М. Фарадеем. Над определенным участком головного мозга устанавливается электромагнитная катушка, в которой после короткого разряда мощного магнитного стимулятора (конденсатора) воз-

никает ток силой несколько тысяч ампер. Этот ток генерирует магнитное поле, перпендикулярное направлению тока в катушке, интенсивность которого достигает 1,5–2 Тесла (Т), а длительность – 100 мс. Динамично изменяющееся магнитное поле беспрепятственно проникает внутрь черепа на глубину до 1,5–3 см и индуцирует в тканях головного мозга электрическое поле (параллельное, но противоположно направленное по отношению к току в электромагнитной катушке). Под воздействием индукционного электрического поля происходят деполяризация мембран корковых нейронов с возникновением потенциалов действия и распространение возбуждения в стимулируемых участках коры головного мозга.

Таким образом, и ТЭС, и ТМС вызывают деполяризацию нейронов путем генерации электрического поля в паренхиме мозга, однако механизмы индуцирования электрических токов различаются. Очевидным преимуществом ТМС перед ТЭС служит значительно меньшая активизация болевых рецепторов в тканях скальпа, что позволяет применять этот метод у бодрствующих обследуемых; кроме того, с помощью ТМС возможно исследовать не только двигательные, но и немоторные зоны коры головного мозга.

Характеристика электромагнитного поля при ТМС зависит от формы, размера, конструкции электромагнитной катушки (койла) и ее ориентации по отношению к голове пациента, от параметров стимуляции. Наиболее часто используют кольцевые койлы различного диаметра, койлы в виде цифры 8 (в форме «бабочки»), в форме буквы Н. С помощью восьмиобразной катушки можно осуществлять локальную (с точностью до 0,5 см) стимуляцию близких к поверхности скальпа образований мозга, таких как кора полушарий большого мозга, мозжечок; койлы располагают тангенциально к скальпу, при этом вероятность стимулирования нервных структур максимальна в тех участках, которые ориентированы параллельно центральным сегментам катушки. Стимуляция более обширных участков проводится с помощью круглых койлов; использование специальных Н-образных катушек позволяет осуществлять стимуляцию глубинных структур мозга (гиппокамп, подкорковые образования, ствол мозга).

ТМС можно проводить однократными стимулами (одноимпульсный режим), парными стимулами либо сериями импульсов (повторяющаяся ТМС или пТМС). Одиночные стимулы используют, например, при картировании двигательных зон коры и при исследовании времени центрального проведения моторного ответа; парные импульсы – при изуче-

нии функциональных связей в коре мозга. ТМС широко применяют с терапевтической целью, может использоваться подача регулярных повторных одиночных стимулов (так называемая стандартная, или «конвенциональная», ТМС) либо подача шаблонных комбинаций стимулов (паттерновая, пТМС). Паттерны ТМС представляют собой короткие серии высокочастотных импульсов, разделенные паузами; например, протокол «тета-залпы» (theta burst) предполагает подачу коротких залпов импульсов частотой 50 Гц, повторяемых с частотой тета-диапазона (5 Гц) в постоянном или прерывистом режимах. В последние годы предложена новая парадигма дозирования ТМС, предполагающая воздействие на один и тот же участок мозга стимулами различной частоты, билатеральные воздействия. Подробно безопасные параметры стимуляции отражены в специальных руководствах.

Нейрофизиологические и биологические эффекты ТМС

Потенциал действия, возникающий в нейроне под воздействием импульса ТМС, распространяется по аксону и способен через синапсы активизировать множество окружающих нейронов самых различных модальностей. Поэтому под воздействием ТМС в мозге могут возникать эффекты как кратковременного возбуждения, так и торможения, причем любой стимул, вероятно, может вызывать оба эти эффекта в зависимости от своей интенсивности и продолжительности. Еще в 90-х гг. было показано, что воздействие пТМС частотой ≥ 5 Гц действует возбуждающим образом, а при частотах 0,2–1 Гц – тормозящим образом. Дальнейшие эксперименты на кошках с исследованием активности метаболизма в задней теменной коре непосредственно после сеанса пТМС подтвердили зависимость уровня процессов торможения и возбуждения в мозге от частоты стимуляции. Однако представление о том, что быстрая пТМС приводит к возбуждающим физиологическим эффектам, а медленная – к тормозящим, является весьма упрощенным и не всегда находит свое подтверждение. На характер нейрофизиологических сдвигов в значительной степени влияет режим стимуляции. Так, стимуляция в прерывистом theta burst режиме (2 с стимуляции и 10 с пауза) приводила к повышению возбудимости, а постоянная (на протяжении 40 с) стимуляция в том же режиме – к ее снижению.

На клеточном уровне ингибирующее либо возбуждающее действие ТМС объясняют деполяризацией мембраны корковых нейронов под воз-

действием индукционного электрического поля, возникновением трансмембранного тока ионов и потенциала действия с последующей синаптической трансмиссией возбуждения на нейрональные сети, функционально или анатомически связанные со стимулируемой областью.

С позиций функциональных систем, ТМС, вероятно, обладает способностью воздействовать на процессы регуляции функций, оказывая влияние на некоторые нейротрансмиттеры. Так, стимуляция лобной доли с частотой 20 Гц приводила к значительному росту уровня дофамина в гиппокампе; стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры (20 Гц, 20 мин в день) изменяла уровень глутамата в коре не только на стимулируемой, но и на противоположной стороне. Теоретически эти находки могут объяснять механизм как терапевтических, так и побочных эффектов ТМС.

Отдельного внимания заслуживает состояние эндокринной системы как потенциального фактора, способного объяснить некоторые физиологические эффекты ТМС. В ряде исследований было обнаружено, что воздействие ТМС может приводить и у здоровых лиц, и у больных депрессией к кратковременному повышению содержания в плазме крови ТТГ. В то же время подпороговая стимуляция приводила к транзиторному снижению уровня ТТГ и кортизола в плазме крови добровольцев, косвенно свидетельствуя о релаксирующем эффекте субпороговой ТМС у здоровых лиц.

Возможно также, что ТМС оказывает модулирующее влияние на иммунную систему, вегетативную регуляцию функций, мозговую гемодинамику (реактивность церебральных сосудов).

Ритмическая ТМС может обладать не только сияминутным, но и отсроченным эффектом, основой которых, вероятно, являются процессы нейропластичности (модификация синапсов под воздействием регулярно повторяющихся воздействий, продукция нейротрофических факторов).

В целом механизмы действия ТМС остаются в значительной степени неясными и требуют дальнейшего изучения.

Вопросы безопасности

Нагревание тканей головного мозга при воздействии одиночного импульса ТМС очень мало, менее 0,1°C, тогда как при глубокой стимуляции головного мозга нагревание тканей вокруг электрода достигает 0,8°C. Структурные изменения тканей в области стимуляции, по данным гистопатологических и нейровизуализационных исследований, не развиваются.

Побочные эффекты при применении ТМС в рекомендованных дозировках и режимах возникают редко; к ним относятся головная боль и локальные боли, обмороки, нарушение слуха, эпилептические припадки, психические расстройства.

Эпилептические припадки являются наиболее тяжелым осложнением, хотя риск их развития очень мал и даже у больных эпилепсией составляет лишь 1,4%. Большая часть описанных в литературе случаев относится к тому времени, когда еще не были установлены безопасные параметры стимуляции: припадки обычно возникали при чрезмерно высокой частоте стимуляции и при слишком коротких интервалах между залпами. Патологической основой служат, вероятно, гиперсинхронизация групп нейронов и нарушение баланса между возбуждающей и ингибирующей активностью синапсов. Факторами риска развития припадков являются прием проэпилептогенных препаратов и депривация сна.

Наиболее частыми побочными эффектами ТМС являются умеренная локальная боль или дискомфорт в области стимуляции (до 40%) и головные боли (до 30%), в качестве механизмов развития которых рассматриваются стимуляция ветвей тройничного нерва и мышечные спазмы. Кроме того, магнитная стимуляция производит высокочастотный шум, который может вызвать кратковременное изменение порога слухового восприятия.

Итогом тщательного изучения всех возможных побочных эффектов и осложнений ТМС стали разработанные NIH противопоказания к использованию этого метода, а также специальный опросник из 15 вопросов, позволяющий проводить скрининг кандидатов на ТМС. К противопоказаниям относятся, в частности, наличие металлических предметов вблизи магнитной катушки (слуховые имплантаты, помпы, имплантированные электроды), наличие в анамнезе эпилепсии, сосудистых, травматических, опухолевых либо инфекционных поражений головного мозга, депривация сна, алкоголизм, прием ряда лекарственных препаратов, беременность.

ТМС применяется с терапевтическими и диагностическими целями в клинической практике и в научных исследованиях. Независимо от цели применения ТМС, обследуемый / пациент должен быть ознакомлен с возможными побочными эффектами ТМС и перед процедурой подписать информированное согласие.

Клиническое применение метода ТМС

Показания к терапевтическому использованию ТМС ограничены ввиду неоднозначности результатов клинических исследований этого мето-

да: к настоящему времени либо нет убедительных доказательств его преимуществ перед плацебо при тех или иных видах патологии, либо демонстрируются весьма слабые преимущества; кроме того, в большей части исследований не проводился адекватный анализ эффекта плацебо, что ставит под сомнение реальную эффективность метода.

В настоящее время в США, Канаде и некоторых европейских странах единственным одобренным показанием к применению ТМС с терапевтической целью является резистентная к медикаментозной терапии депрессия; при этом Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (US Food and Drug Administration, или FDA), Министерство здравоохранения Канады, Европейское медицинское агентство дали разрешение на использование с лечебными целями лишь определенной аппаратуры с указанием производителей и конкретных названий систем стимуляции.

Поскольку нейровизуализационные исследования при депрессии продемонстрировали гипометаболизм в области левой ДЛПК, при лечении рефрактерной депрессии чаще используют стимулирующее (высокочастотное) воздействие сериями импульсов на левую ДЛПК (например, частота стимуляции 10 Гц, ежедневно, 5 сессий в неделю, 2–6 недель). Реже используют тормозную низкочастотную стимуляцию правой ДЛПК либо билатеральную стимуляцию. Параметры, локализация и продолжительность стимуляции до сих пор не стандартизированы.

Эффективность ТМС в терапии депрессии подтверждена рандомизированными исследованиями. Метаанализ данных 34 плацебо-контролируемых исследований и 6 исследований, в которых ТМС сравнивалась с электроконвульсивной терапией депрессии, показал, что ТМС достоверно эффективнее в терапии депрессии, чем плацебо; при этом монотерапия ТМС оказалась более эффективной, чем комбинация ТМС и антидепрессантов, но менее эффективной, чем электроконвульсивная терапия депрессии. По некоторым данным, лучший эффект с помощью ТМС может быть достигнут у лиц более молодого возраста. Не все исследования и не все обзоры подтверждают терапевтический эффект ТМС при депрессии. Отрицательные результаты могут быть обусловлены ограниченностью базисных знаний о тех параметрах пТМС, которые используются в терапии депрессии.

Показания к диагностическому использованию ТМС в клинической практике в настоящее время ограничиваются картированием моторных и речевых зон коры в предоперационном периоде нейрохирургического

вмешательства на головном мозге. Существуют 2 основные стратегии получения информации о корковой локализации функций: 1) регистрация активности мозга во время выполнения заданий (пассивная) и 2) наблюдение эффектов вызванной заторможенной нейрональной активности в определенных участках коры. Первая стратегия реализуется с помощью ЭЭГ, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), вторая – с помощью ТМС; преимуществами последней являются минимальная зависимость результатов от кооперативных усилий обследуемого; возможность изучения внутрикорковых взаимодействий и выявления специфических участков коры, критически важных в выполнении той или иной функции.

С целью картирования мозговых функций применяют одностимульную ТМС. Для исследования коркового мышечного представительства индуктор размещают над скальпом соответственно проекции первичной двигательной коры с привязкой системы координат к вертексу. В ответ на однократно предъявленный стимул в моторной коре появляется запяскиходящих волн возбуждения, следующих к альфа-мотонейронам спинного мозга, а оттуда – по периферическим нервам к мышце-мишени контралатеральной стороны тела. ЭМГ-регистрация сокращения мышцы-мишени (моторного вызванного потенциала) позволяет исследовать такие параметры, как моторный порог (минимальная интенсивность магнитного поля, необходимая, чтобы добиться моторного вызванного потенциала в мышце-мишени); латентный период вызванного моторного ответа; время центрального моторного проведения (различие латентных периодов при ответах, вызванных кортикальной и cervико-спинальной ТМС); амплитуда и форма вызванного моторного ответа. Стимуляция различных участков скальпа дает возможность достаточно точно определить границы коркового представительства скелетных мышц, поскольку прицельная подача магнитного импульса может вызывать изолированное движение даже всего лишь одного пальца. Дооперационное ТМС-картирование у пациентов с опухолями головного мозга позволяет своевременно обнаружить изменения моторной зоны вследствие вызванной опухолью анатомической и физиологической перестройки функций.

Картирование речевых зон разработано в меньшей степени, однако это направление активно развивается. Еще в 1990-х гг. было обнаружено, что локальное воздействие магнитным полем на речевые зоны способно приводить к нарушению речевой функции. С целью картирования речевых функций методом ТМС пациенту предъявляют различные речевые тесты и оцени-

вают динамику результатов их выполнения при воздействии ТМС. Так, T. Picht, S. Krieg, N. Sollmann с соавт. (2013) обследовали 20 нейрохирургических пациентов с поражением левой гемисферы, предъявляя им тест на написание предметов; продемонстрирована высокая степень совпадения между результатами, полученными при предоперационном ТМС-картировании и при интраоперационном картировании (при пробуждении больного).

Таким образом, с помощью ТМС определяют те участки коры, которые можно безопасно, без риска развития послеоперационного неврологического дефицита, удалить при резекции опухоли либо эпилептогенного очага. Точность прогноза соответствует данным, которые получают с помощью инвазивного картирования мозговых функций при непосредственной интракраниальной электростимуляции. Основной проблемой становится невозможность точного соотношения точки стимуляции с анатомическими образованиями мозга ввиду значительных индивидуальных вариаций. Так, референтной зоной при корковом картировании служит первичная двигательная зона большого пальца кисти, которая, однако, имеет значительные индивидуальные вариации, а локализация зоны мозга, относящейся к этому месту, варьируется еще больше за счет различных размеров головы и разницы в кортикальной морфологии. Аппаратура нового поколения, использующая навигационные системы и комбинирование ТМС с фМРТ, позволяет в значительной степени повысить точность картирования, создавать структурно-функциональные карты головного мозга.

Научный потенциал клинического применения ТМС

В настоящее время лечение неврологических заболеваний методом ТМС не получило одобрения такой весомой контролирующей организации, как FDA. Однако продолжают исследования по выяснению потенциальной терапевтической эффективности ТМС при самом широком спектре патологических состояний, к которым относятся инсульт, эпилепсия, болезнь Паркинсона, мигрень, мышечная дистония, хронические боли и пр.; к сожалению, число исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, невелико.

Эпилепсия

Некоторые режимы пТМС (например, низкочастотная ≤ 1 Гц пТМС либо постоянная ТМС в режиме тета-залпов) могут подавлять возбуждение в коре, возможно, в результате модуляции активности гамма-

аминомасляной кислоты (тормозного медиатора) и повышения порога судорожной готовности. В связи с этим рассматривалась способность ТМС быстро купировать приступ – например, при фокальном эпилептическом статусе, постоянной парциальной эпилепсии. При локально обусловленной эпилепсии с помощью ТМС возможно воздействовать непосредственно на корковый фокус эпилептической активности либо при субкортикальном фокусе – на прилегающую корковую зону, при этом медиальные отделы височной доли, например, не доступны для стимуляции. Многие, но не все исследования продемонстрировали уменьшение частоты эпилептических приступов при воздействии ТМС, кроме того, не все из них были рандомизированными плацебо-контролируемыми. В ряде случаев низкая эффективность ТМС объяснялась неточностью попадания в эпилептогенный фокус; возможно, современные навигационные системы позволяют улучшить результаты терапии.

Реабилитация после инсульта

После инсульта развивается дисбаланс процессов возбуждения в пораженном и здоровом полушариях за счет дополнительных ингибирующих влияний со стороны неповрежденного полушария. С помощью ТМС возможно добиться либо супрессии контралатеральной очагу поражения стороны (низкочастотная стимуляция), либо усиления кортикальной активности на ипсилатеральной стороне в зонах, прилегающих к очагу поражения (высокочастотная стимуляция). Такая стратегия позволила в ряде случаев добиться улучшения восстановления двигательных и речевых функций, улучшить зрительно-пространственную ориентацию пациентов с постинсультными неврологическими дефектами. Так, С.Г. Mansur и коллеги показали, что пТМС непораженного полушария частотой 0,5 Гц и продолжительностью 10 мин у пациентов с давностью инсульта 1–2 месяца позволяет тормозить кортикальную активность с высвобождением поврежденного полушария из-под чрезмерного транскортикального торможения. Вероятно, наилучшие результаты могут быть достигнуты при комбинации ТМС с другими методами реабилитации; необходимо уточнять показания, оптимальные параметры и длительность стимуляции.

Экстрапирамидные двигательные расстройства

Результаты рандомизированных исследований подтверждают, что с помощью высокочастотной пТМС премоторной и первичной моторной

коры возможно добиться уменьшения выраженности брадикинезии и «застываний» при болезни Паркинсона. Этот эффект, возможно, объясняется транссинаптической модуляцией nigростриатных-таламокортикальных нейрональных связей. Некоторые положительные результаты были получены также при воздействии низкочастотной пТМС на те же самые зоны коры либо на мозжечок с целью подавления корковой возбудимости и уменьшения дискинезии, вызванных приемом леводопы. По одним данным (метаанализ 12 проспективных исследований), пТМС достоверно улучшает моторные функции при болезни Паркинсона вне зависимости от режима стимуляции, по другим, более поздним данным, эффективна лишь высокочастотная стимуляция. Однако эффект ТМС обычно кратковременный: так, положительные результаты, достигнутые у 18 пациентов с болезнью Паркинсона в результате проведения 8 сессий высокочастотной (25 Гц) пТМС моторной и дорсолатеральной префронтальной коры, сохранились на протяжении всего лишь одного месяца после окончания курса ТМС.

Плацебо-контролируемые исследования подтвердили также эффективность низкочастотной ТМС первичной моторной либо премоторной коры при фокальной мышечной дистонии кисти; терапевтическое действие объясняется торможением гиперактивности коры, участвующей в патофизиологии писчего спазма.

Хроническая боль

Многообещающие результаты получены при использовании ТМС у лиц с хроническими нейропатическими болевыми синдромами, фибромиалгией и комплексным региональным болевым синдромом (местом воздействия обычно являлась первичная соматомоторная кора). Предполагается, что подавление болевых ощущений происходит в результате уменьшения патологического интракортикального торможения в контралатеральной гемисфере, активизации структур лимбической системы и ядер таламуса с последующей модуляцией нисходящих импульсов. Предварительные данные свидетельствуют в пользу эффективности ТМС и при хронических висцеральных болевых синдромах. Требуют уточнения оптимальные параметры стимуляции и факторы, предопределяющие эффективность ТМС.

Научный потенциал диагностического применения ТМС

Как неинвазивный метод исследования ТМС дает уникальную возможность изучения локализации мозговых функций и изменения функциональных взаимосвязей в коре головного мозга при разных клинических состояниях. Например, ТМС помогает локализовать процессы памяти. Так, воздействие одноимпульсной ТМС на левую ДЛПК нарушало запоминание обследуемым букв; низкочастотная пТМС изменяла способность запоминать слова, но не лица; ТМС спаренными импульсами, следующими с интервалами 100 мс, нарушала рабочую память при тесте на запоминание прочитанных слов. Эти работы подтверждают роль левой дорсолатеральной префронтальной коры в процессах запоминания информации. Технология ТМС дает возможность исследовать и другие когнитивные функции. Было обнаружено, к примеру, что нарушение зрительно-пространственного планирования действий в соответствующих тестах возникало при низкочастотной ТМС правой или левой префронтальной (но не теменно-затылочной!) коры; пТМС затылочной доли нарушала распознавание зрительных стимулов; селективное стимулирование зоны Вернике улучшало когнитивные функции, укорачивая латентность называния картинок.

Современные технологии (использование ЭЭГ, функциональной МРТ, ПЭТ в комбинации с ТМС) помогают прояснить основные эффекты ТМС и роль различных параметров стимуляции (локализация, интенсивность, частота) при модуляции этих эффектов, исследовать нейропластические процессы. Так, с помощью ТМС были подтверждены межполушарные модуляторные эффекты (было показано, что стимуляция одного полушария может затормозить или облегчить ответ, получаемый с другого полушария); продемонстрированы функциональные изменения коры при разных видах патологии. Значительную помощь может оказать ТМС в понимании взаимоотношений между мозгом и поведением, позволяя оценивать поведенческие эффекты стимуляции немоторных зон мозга. Все это чрезвычайно важно для понимания функциональной организации человеческого мозга и для разработки новых стратегий реабилитации.

Таким образом, ТМС является неинвазивным методом нейростимуляции с большим диагностическим и терапевтическим потенциалом. Требуются дальнейшие исследование механизмов воздействия переменного магнитного поля на головной мозг, уточнение оптимальной локализации магнитной катушки и параметров стимуляции при различных формах

патологии, изучение величины и стойкости достигнутых эффектов, оценка рисков лечения. Решение этих вопросов позволит расширить показания к клиническому применению ТМС, достичь прогресса в нашем понимании патофизиологии психоневрологических расстройств.

Рекомендуемая литература

Белова А.Н., Балдова С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция: клиническое применение и научные перспективы // Успехи современного естествознания. 2015. № 9-1. С. 34–42. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35521> (дата обращения: 04.10.2018).

Кирой В.Н. Физиологические методы в психологии : учеб. пособие. Ростов н/Д: Изд-во ООО «ЦВВР», 2003. 224 с.

Психофизиология : учеб. для вузов. 4-е изд. / под ред. Ю.И. Александрова. СПб. : Питер, 2014. 464 с.

Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2014. № 1. С. 16–19.

Шестакова А.Н., Буторина А.В., Осадчий А.Е., Штыров Ю.Ю. Магнитоэнцефалография – новейший метод функционального картирования мозга человека // Экспериментальная психология. 2012. Т. 5, № 2. С. 119–134.

Глава 2. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА

2.1. Структурно-функциональная организация мозга

А.Р. Лурия на основе обобщения собственных и литературных данных сформулировал представление о том, что деятельность мозга можно представить как результат взаимодействия трех функциональных блоков: блока регуляции тонуса и бодрствования, блока приема и переработки поступающей в мозг информации и блока программирования оценки и коррекции поведенческих актов (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Функциональные блоки мозга по А.Р. Лурия

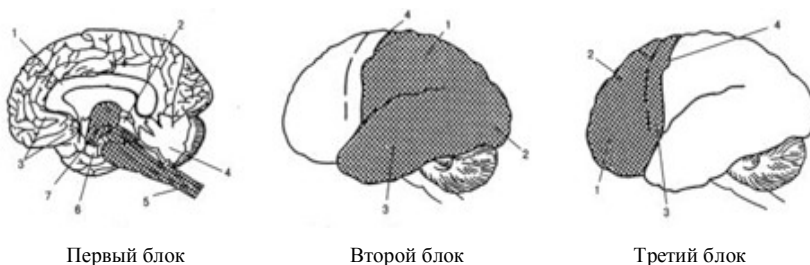


Рис. 2.2. Структурно-функциональная модель интегративной деятельности мозга, предложенная А.Р. Лурия

Первый блок, блок регуляции активности и тонуса анатомически представлен верхними отделами ствола мозга, ретикулярной формацией ствола мозга и образованиями древней коры. Он включает мозолистое тело, средний мозг, медиобазальные отделы правой лобной доли мозга, мозжечок, ретикулярную формацию ствола мозга, медиальные отделы правой височной доли и таламус (рис. 2.2).

Повреждение первого функционального блока приводит к снижению тонуса коры головного мозга. Это проявляется в своеобразной картине нарушений: внимание становится неустойчивым, человек проявляет патологически повышенную истощаемость, быстро впадает в сон. Больной становится либо безразличным, либо встревоженным, нарушается организованное течение мыслей. Такие изменения могут привести к глубоким нарушениям сознания.

Второй блок, блок приема, переработки и хранения информации представлен теменными, височными и затылочными отделами коры. Он включает теменную область (зона общей чувствительности), затылочную область (зрительная кора), височную область (слуховая кора) и центральную борозду.

Нарушение нормальной работы второго блока проявляется в следующих чертах:

- если поражение ограничено теменными отделами коры, у больного наступает нарушение болевой, температурной, тактильной, вкусовой, обонятельной и проприоцептивной чувствительности;
- если поражение ограничивается пределами височной доли мозга, может существенно пострадать слух;
- если поражение располагается в пределах затылочной области или прилежащих участков мозговой коры, страдает процесс получения и переработки зрительной информации.

Третий блок, блок программирования, регуляции и контроля сложных форм деятельности, представлен передними отделами полушарий. Он включает префронтальную область, премоторную область, моторную область и центральную борозду.

Нарушения, возникающие при поражении третьего блока, приводят к дефектам поведения, которые проявляются в сфере движений, действий и организованной по определенной программе деятельности. Сознательное, целесообразное поведение, направленное на выполнение какой-либо задачи и подчиненное данной программе, заменяется либо импульсивными реакциями на отдельные впечатления, либо же инертными стерео-

типами, бессмысленным повторением движений. Больной перестает критически относиться к результатам своего действия, исправлять допущенные им ошибки и контролировать правильность протекания своих физиологических актов.

Согласно современным представлениям, высшие психические функции обеспечиваются взаимодействием различных зон мозга, которые располагаются в совершенно различных, иногда далеко отстоящих друг от друга участках мозга и образуют своеобразную функциональную систему.

Актуальной задачей современной нейрофизиологии является выяснение роли каждой из этих зон в обеспечении высших психических функций и характера взаимодействия между ними при разных видах деятельности и на разных этапах онтогенеза.

Таким образом, интегративную деятельность мозга можно представить как результат взаимодействия трех функциональных блоков: блока регуляции тонуса и бодрствования; блока приема, переработки и хранения информации и блока программирования, регуляции и контроля сложных форм деятельности.

2.2. Механизмы внутримозговой интеграции

Пространственная синхронизация электрической активности мозга

Важную роль в обеспечении когнитивных функций (восприятие, речь, сознание, мышление и др.) играют процессы внутримозговой интеграции, в ходе которых происходит функциональное объединение пространственно удаленных популяций нейронов, вовлечение их в совместную деятельность.

Исследования, выполненные Михаилом Николаевичем Ливановым (рис. 2.3) и его учениками в 1970–1980-е гг., показали, что важную роль в этих процессах играет пространственная синхронизация (ПС) электрической активности мозга.

Результаты работ, выполненных в лаборатории М.Н. Ливанова, показали, что в процессе выработки условных рефлексов у животных наблюдается усиление ПС электрической активности мозга, оцениваемой по значениям кросскорреляционных коэффициентов между отведениями ЭЭГ. В частности, при выработке условно-оборонительного рефлекса у кролика на сочетание мелькающего света с болевым электрокожным стимулом было обнаружено усиление корреляции между электрическими потенциалами, которые отводились от зрительной и моторной зон коры.



Рис. 2.3. Михаил Николаевич Ливанов, академик АН СССР

Полученные данные послужили основанием для вывода о том, что высокая степень синхронизации корковых потенциалов создает оптимальные условия для иррадиации возбуждения из корковых отделов зрительного анализатора на моторные центры и функционального взаимодействия этих зон коры.

Основываясь на этих данных, М.Н. Ливанов пришел к выводу о том, что пространственная синхронизация электрической активности мозга имеет принципиальное значение в механизмах внутримозговой интеграции.

Однако последующие исследования показали, что рост уровня синхронности биопотенциалов не всегда способствует повышению эффективности сенсомоторной и интеллектуальной деятельности.

В частности, было установлено, что повышение уровня корковых взаимодействий между электрической активностью зрительной и двигательной коры в предстимульный период приводило к удлинению времени реагирования на зрительный стимул, а снижение – к его укорочению.

Для объяснения обнаруженных фактов М.Н. Ливанов, В.С. Русинов, П.В. Симонов и другие (1988) сформулировали представления об «уровне готовности» и «фокусах максимальной синхронности» (ФМС). По мнению указанных авторов «главным условием для успешного протекания деятельности является усиление не глобальной синхронизации, а

выраженности локальной синхронизации, адресованной к заинтересованным в данном акте зонам (коры)». При этом формирование ФМС может иметь место на фоне как повышения, так и снижения глобальной синхронизации биопотенциалов мозга.

Таким образом, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что пространственная синхронизация электрической активности мозга является необходимым условием функционального объединения нейронов для их совместной деятельности.

F. Crick, Ch. Koch (1995) отводят важную роль в функциональном объединении нейронов синхронизации их активности на частоте гамма-ритма.

Предполагается, что при синхронизации электрической активности пространственно удаленных популяций нейронов происходят «раскачка», «подстройка» и сближение ритмов активности этих нейронов. В результате указанные популяции нейронов начинают «работать» совместно в едином ритме.

Однако такой механизм функционального объединения нейронов невозможен, если собственные частоты осцилляторов (популяций нейронов) существенно различаются.

Поэтому в последние годы все большую популярность среди исследователей приобретает точка зрения, которая отводит важную роль в функциональном объединении нейронов, кодировании, сжатии и координации нейронных сообщений в мозге фазовым взаимодействиям между электрическими потенциалами мозга. Вместе с тем роль этих взаимодействий в когнитивных процессах и механизмах внутримозговой интеграции в значительной степени остается неясной.

С этой целью в лаборатории ВНД НИИ ББ и на кафедре физиологии человека и животных ТГУ были предприняты исследования, направленные на выяснение роли указанных фазовых взаимодействий между ритмами ЭЭГ в процессах восприятия времени.

В исследованиях участвовали добровольцы: практически здоровые юноши (27 человек) и девушки (29 человек) в возрасте от 18 до 26 лет – студенты томских вузов.

Предварительное обследование заключалось в оценке уровней интеллекта, экстраверсии, нейротизма, особенностей латеральной организации мозга.

Основное исследование включало:

– опрос о самочувствии испытуемого, наложение электродов и датчиков для регистрации ЭЭГ и ЭОГ;

- фоновую запись ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми, а затем с закрытыми глазами;
- выполнение интеллектуальной деятельности, связанной с восприятием коротких интервалов времени с регистрацией ЭЭГ и ЭОГ;
- снятие электродов и датчиков;
- опрос о самочувствии испытуемого.

В качестве моделей когнитивной деятельности испытуемым предлагалась:

- воспроизведение интервалов времени (200 и 800 мс) без обратной связи о результатах деятельности;
- отмеривание тех же интервалов времени без обратной связи о результатах деятельности;
- воспроизведение интервалов времени (200 и 800 мс) с обратной связью о результатах деятельности;
- отмеривание тех же интервалов времени с обратной связью о результатах деятельности.

При статистической обработке данных использовали корреляционный анализ, бикогерентный анализ и дисперсионный анализ для повторных измерений.

При изучении фазовых взаимодействий между ритмами ЭЭГ использовали вейвлетный биспектральный анализ и подсчитывали функцию бикогерентности:

$$b(f_1, f_2) = \frac{|B(f_1, f_2)|}{\sqrt{\int_T |W(f_1, b)W(f_2, b)|^2 db \int_T |W(f_3, b)|^2 db}},$$

где частоты f_1, f_2, f_3 удовлетворяют условию $f_3 = f_1 + f_2$. Если фазы одного из трех компонентов являются суммой или разностью фаз двух других, то функция бикогерентности значительно отличается от нуля и это означает, что фазы трех частот связаны.

В качестве интегральной характеристики уровня фазовых взаимодействий между ритмами ЭЭГ использовали полусумму значений этой функции в исследуемом частотном диапазоне ЭЭГ (1,5–70 Гц).

При изучении внутриполушарных фазовых связей подсчитывали функцию бикогерентности между частотными составляющими одного ЭЭГ-сигнала; при изучении межполушарных фазовых связей – между частотными составляющими двух ЭЭГ-сигналов, записанных синхронно в лево- и правополушарных отведениях у одного и того же испытуемого.

Обнаружено наличие тесных фазовых связей между высоко- и низкочастотными ритмами ЭЭГ.

Чаще всего (примерно в 60–70% случаев) тесные фазовые связи наблюдаются между гамма-ритмом и низкочастотными составляющими ЭЭГ (1,5–30 Гц), а также между разными частотами гамма-ритма, что, вероятно, указывает на особую роль гамма-ритма в формировании изучаемых фазовых взаимодействий (рис. 2.4).

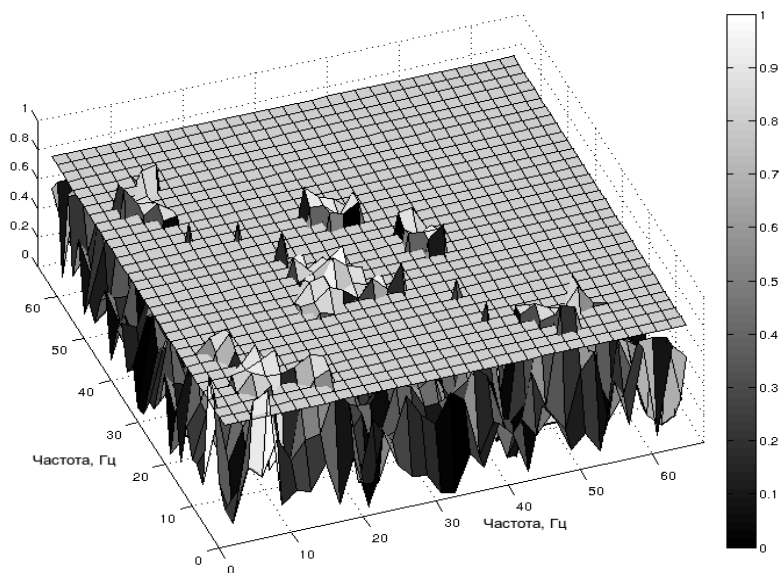


Рис. 2.4. Среднегрупповые значения функции бикогерентности между отведениями Т4 и Т5 у юношей при воспроизведении зрительных сигналов длительностью 200 мс без обратной связи

Проведенные исследования позволили обнаружить наличие статистически значимых корреляций уровня внутри- и межполушарных фазовых связей с показателями вербального и невербального интеллекта, с уровнями экстраверсии и нейротизма, с особенностями латеральной организации мозга и точностью восприятия времени. Величина найденных коэффициентов корреляции Спирмена по абсолютной величине варьировала от 0,56 до 0,98 ($p = 0,05 \div 0,003$).

Установлено, что характер обнаруженных корреляций отличается у юношей и девушек, зависит от вида и этапа выполняемой деятельности.

У девушек при репродукции длительности стимулов с обратной связью на этапе за 100 мс до начала стимула обнаружены отрицательные корреляции уровня межполушарных фазовых связей с показателями экстраверсии ($r = -0,63 \div -0,84$, $p < 0,01$) и нейротизма ($r = -0,59 \div -0,63$, $p < 0,01$), положительные корреляции с коэффициентом правого уха ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

У юношей в тот же период деятельности обнаружены положительные корреляции уровня межполушарных фазовых связей с показателями интеллекта ($r = 0,76 \div 0,90$, $p < 0,01$), мануального предпочтения ($r = 0,78$, $p < 0,03$) и коэффициентом правого уха ($r = 0,82$, $p < 0,02$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что между ритмами ЭЭГ имеются тесные внутри- и межполушарные фазовые взаимодействия. Существенное влияние на эти взаимодействия оказывают факторы «пол», «вид» и «этап» выполняемой деятельности.

Обнаружены статистически значимые корреляции уровня фазовых взаимодействий с точностью восприятия времени, а также показателями интеллекта, экстраверсии, нейротизма и латеральной организации мозга, от которых зависит успешность когнитивной деятельности.

Все это свидетельствует о том, что фазовые взаимодействия между ритмами ЭЭГ играют важную роль в процессах восприятия времени. Предполагается, что эти взаимодействия обеспечивают функциональное объединение нейронов, кодирование, сжатие и координацию нейронных сообщений в мозге.

2.3. Генераторы центрального ритма: дыхательный центр

Ряд процессов, протекающих в организме, имеют ритмический характер (ходьба, дыхание, суточные ритмы и др.). Предполагается, что в основе этих ритмических процессов могут лежать два нервных механизма: а) ритмические изменения возбудимости отдельных пейсмекерных нейронов; б) нейросети. Полагают, что эти механизмы могут работать совместно. Ритмическая активность в пейсмекерных нейронах возникает благодаря колебаниям МП. Эти колебания МП могут запускаться разными ионными механизмами.

Чаще всего они базируются на обратной связи между входом в клетку ионов Ca^{++} и открытием Ca^{++} -активируемых K^{+} -ионных каналов. При

этом калиевые каналы играют важную роль в регуляции временного хода разряда и частоты разрядов нейрона. Пейсмекерные нейроны были обнаружены как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных. В частности они имеются в сетчатке глаза улитки и отвечают за циркадные ритмы.

Проведенные исследования позволили обнаружить наличие нейронов-генераторов ритма и в изолированном спинном мозге. Нейроны – водители ритма могут передавать возбуждение непосредственно другим нейронам, включенным в сеть.

Однако, например, для реципрокного взаимодействия мышц сгибателей и разгибателей требуется более сложная нейросеть, включающая тормозные нейроны. Вместе с тем многочисленные наблюдения показывают, что генерация центрального ритма в большинстве случаев включает комбинацию пейсмекерных и сетевых механизмов.

Открытие дыхательного центра

Первые данные о важной роли продолговатого мозга в регуляции дыхания были получены LeGallois в 1812 г. В 1822 г. шотландский физиолог и анатом С. Bell подтвердил эти данные о локализации дыхательного центра в продолговатом мозге. Важный вклад в изучение механизмов регуляции дыхания внесли и российские ученые. В 1885 г. в Казанском университете защищает докторскую диссертацию «О дыхательном центре» Н.А. Милославский.

В диссертации он описывает не только локализацию ДЦ, но и его структуру, которая включала инспираторный и экспираторный отделы. В дальнейшем эти исследования были продолжены в Самарском медицинском институте профессором М.В. Сергиевским в период 1936–1982 гг. Профессор Сергиевский экспериментально доказал и сформулировал важнейшие положения о структурно-функциональной организации ДЦ и его регуляции у млекопитающих.

Согласно современным представлениям ДЦ – это сеть нейронов продолговатого мозга, которая обеспечивает генерацию дыхательного ритма и координированную работу дыхательных мышц.

К настоящему времени предложены три гипотезы дыхательного ритмогенеза (рис. 2.5):

1. Гипотеза пейсмекерной сети.
2. Гипотеза нейронной сети.
3. Гипотеза сетевого пейсмекера.

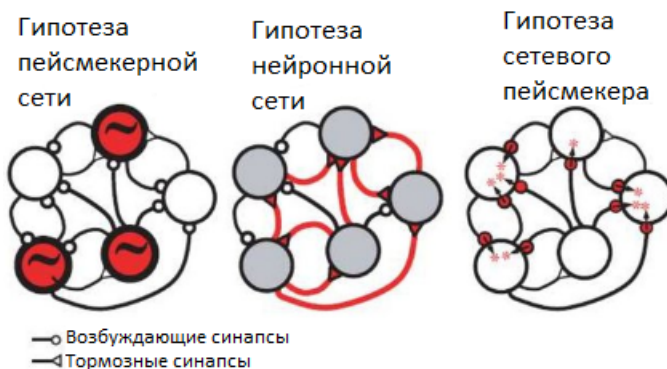


Рис. 2.5. Гипотезы дыхательного ритмогенеза: цветом отмечены активные элементы – возбуждающие и тормозные, соединяющие линии с кружочками – синапсы выдоха, треугольники – синапсы вдоха (по: Jonson S.M., 2007)

Гипотеза пейсмекерной сети

Согласно этой гипотезе причиной возникновения дыхательного ритма является активность пейсмекерных нейронов вентральной респираторной группы. Эти пейсмекерные нейроны за счет возбуждающих синаптических связей активируют остальные непейсмекерные нейроны респираторной сети.

Гипотеза нейронной сети

Согласно данной гипотезе дыхательный ритм генерируется за счет активности нейронов, между группами которых имеются тормозные связи.

Ключевым механизмом сетевого ритмогенеза является реципрокное торможение между экспираторными и инспираторными нейронами.

Гипотеза сетевого пейсмекера

Согласно этой гипотезе дыхательный ритм возникает за счет синхронной активности группы инспираторных нейронов. Аминокислота глутамат, эндогенно освобождающаяся в возбуждающих синапсах, запускает цепь внутриклеточных реакций и обеспечивает синхронное возбуждение группы инспираторных нейронов ДЦ.

В настоящее время установлено, что в зависимости от возраста, здоровья и состояния дыхательной функции дыхательный ритм может поддерживаться трех-, двух- и даже однофазными механизмами.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что в основе многих ритмических процессов, протекающих в организме, чаще всего лежат нейросетевые механизмы, а не активность отдельных пейсмекерных нейронов.

Изучение этих механизмов имеет важное теоретическое и практическое значение.

2.4. Трофическая функция нервной системы

Идею о трофическом действии нервной системы впервые высказал И.П. Павлов. В опытах на собаках он обнаружил ветвь симпатического нерва, идущего к сердцу, раздражение которой вызывает усиление сердечных сокращений без изменения их частоты. Иван Петрович предположил, что указанный симпатический нерв изменяет интенсивность обменных процессов в сердечной мышце и таким образом оказывает трофическое действие на деятельность этого органа. В последующем было показано, что раздражение указанного нерва действительно усиливает в сердце обменные процессы.

Развивая эту идею И.П. Павлова его ученики Леон Обгарович Орбели и Александр Григорьевич Гинецинский открыли феномен усиления сокращения утомленной скелетной мышцы при раздражении, иннервирующего ее симпатического нерва (рис. 2.6).

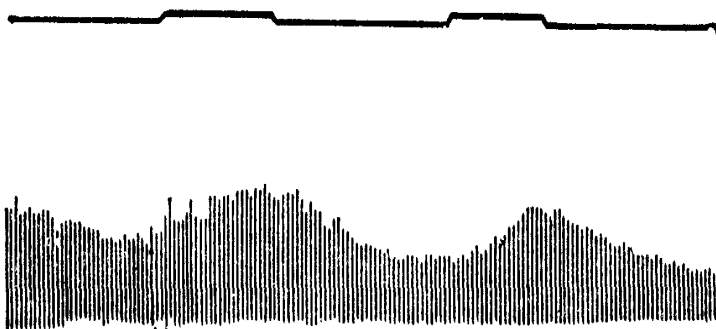


Рис. 2.6. Результат раздражения симпатического нерва икроножной мышцы лягушки (по: Говырин В.А., 1967). *Примечание:* верхняя кривая отметка раздражения; нижняя – ЭМГ икроножной мышцы лягушки

Длительное раздражение двигательного нерва приводило к утомлению икроножной мышцы лягушки. Однако раздражение симпатического нерва восстанавливало ее работоспособность (феномен Орбели–Гинецинского). Считается, что обнаруженное в этих опытах усиление сокращений утомленной мышцы связано с активацией в ней обменных (трофических) процессов под влиянием норадреналина, выделяющегося в окончаниях симпатического нерва.

Полагают, что норадреналин, активируя специфические рецепторы мембраны мышечных волокон, запускает каскад внутриклеточных реакций в цитоплазме, ускоряющих обменные процессы.

В ходе дальнейших исследований было установлено, что раздражение симпатических нервов не только улучшает функциональные характеристики сердечной мышцы, но и повышает возбудимость периферических рецепторов и в целом – возбудимость структур ЦНС. Такое действие симпатической нервной системы академик Л.О. Орбели назвал адаптационно-трофическим.

Позже было установлено, что трофическое действие на ткани оказывают все нервы, но наиболее ярко это выражено у симпатической нервной системы.

Согласно современным представлениям трофическое действие нервной системы связано с веществами «трофогенами», которые имеются в нервных окончаниях.

На роль «трофогенов» претендуют нуклеотиды, некоторые аминокислоты, простагландины, катехоламины, серотонин, ацетилхолин, сложные липиды и ганглиозиды. Многие из них являются медиаторами.

Трофическое действие на иннервируемые ткани оказывают не только эфферентные, но и афферентные нервные волокна. Так, например, электрическая стимуляция афферентов сенсорных нейронов спинальных ганглиев ведет к освобождению из их терминалий веществ, оказывающих специфическое действие на окружающие ткани. Этими веществами являются преимущественно нейропептиды.

Таким образом, и соматическая, и вегетативная нервная система могут оказывать трофическое действие на органы и ткани, изменяя в них обменные процессы.

2.5. Гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – это комплексный физиологический механизм, находящийся в ЦНС на границе между кровью и нерв-

ной тканью и регулирующий избирательное поступление и из крови в церебральную жидкость и нервную ткань циркулирующих в крови веществ.

Показано, что если ввести в кровь краситель – трикановый синий, то при интенсивном окрашивании всех органов не окрашенной остается только ЦНС. Это заслуга ГЭБ.

Анатомические исследования показали, что глиальные клетки – астроциты – и их отростки образуют своеобразный футляр вокруг мозговых капилляров. Это исключает проникновение различных веществ в мозговую ткань, минуя глиальные клетки. Кроме того, особенностью строения мозговых капилляров является то, что эндотелиальные клетки, образующие стенки капилляров, не имеют пор. Соседние клетки черепицеобразно накладываются одна на другую, а в области стыков между клетками имеются замыкательные пластины. Это препятствует проникновению различных токсических веществ и твердых частиц из крови в церебральную жидкость. В состав ГЭБ входит также внеклеточное пространство, заполненное аморфным веществом углеводно-белковой природы (мукополисахариды, мукопротеины).

Функции гематоэнцефалического барьера

1. Защитная. Заключается в задержке различных веществ, содержащихся в крови, которые могут оказывать повреждающее действие на нервную ткань. При этом ГЭБ работает как селективный фильтр, пропускающий в церебральную жидкость одни вещества и не пропускающий другие.

Через ГЭБ не проходят адреналин, норадреналин, АЦХ, ДОФА, серотонин, ГАМК, пеницилин, стрептомицин, а также билирубин, который всегда имеется в крови.

Проходят через ГЭБ морфий, атропин, бром, стрихнин, кофеин, эфир, уретан, алкоголь и ГОМК. Поэтому те лекарственные вещества, которые не проходят через ГЭБ, непосредственно вводят в цереброспинальную жидкость. Защитная функция ГЭБ слабо развита у новорожденного и постепенно формируется в постнатальном онтогенезе.

2. Регуляторная. Эта функция заключается в поддержании постоянства состава и количества цереброспинальной жидкости. Даже при значительном изменении состава крови константы цереброспинальной жидкости остаются неизменными.

Факторы, повышающие проницаемость ГЭБ

1. Нарушение анатомической структуры мозга (травмы).
2. Введение некоторых лекарственных препаратов (антибиотики вместе с гистамином и др.).
3. Длительная бессонница и голодание, усиленная мышечная работа, связанная с переутомлением.
4. Низкая ($+34^{\circ}\text{C}$) или высокая ($+42 \div +43^{\circ}\text{C}$) температура тела.
5. Алкалоз (рН до 7,7) и ацидоз (рН до 6,6).
6. Введение гипер- или гипотонических растворов в кровь.
7. Наркоз (эфир, уретан, хлоргидрат) нарушает проницаемость ГЭБ для сахара, поэтому после наркоза его много в цереброспинальной жидкости.

Состав цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)

ЦСЖ образуется сосудистым сплетением, элементами мягкой мозговой оболочки, эпендимой желудочков мозга, клетками паренхимы мозга. В ее продукции участвуют нервные и глиальные клетки. Количество ЦСЖ составляет 100–150 мл. Состав ЦСЖ обновляется за сутки 5–10 раз. рН ЦСЖ составляет 7,35–7,8. Вода составляет 90% и 10% – сухое вещество.

В ЦСЖ содержатся белки (15–30 мг%), глюкоза (28–70 мг%), аминокислоты, мочевины, мочевая кислота, а также соли калия, кальция, магния и др., а также некоторые гормоны (АКТГ, гонадотропин, окситоцин, вазопрессин), медиатор АЦХ.

Имеются форменные элементы крови (лимфоциты). В норме их количество составляет от 0 до 5 в 1 мм^3 .

Таким образом, гематоэнцефалический барьер – это специальный физиологический механизм, находящийся в ЦНС на границе между кровью и нервной тканью и регулирующий избирательное поступление из крови в церебральную жидкость и нервную ткань циркулирующих в крови веществ.

2.6. Нейрофизиология памяти

Существует несколько определений памяти.

Академик И.П. Ашмарин дает следующее определение биологической памяти: «Биологическую память можно определить как способность жи-

вых существ (или их популяций), воспринимая воздействия извне, закреплять, сохранять и в последующем воспроизводить вызываемые этими воздействиями изменения функционального состояния и структуры».

Традиционно выделяют несколько видов биологической памяти:

1. Генетическая (наследственное закрепление признаков в результате естественно отбора).

2. Иммунологическая (формирование иммунитета к перенесенным заболеваниям).

3. Нервная (нейрологическая).

Этапы формирования памяти (по Д. Хеббу, 1949):

1. Кратковременная память – неустойчивый след памяти. Для кратковременной памяти характерны ограниченный объем информации (7 ± 2 единицы), быстрое угасание и разрушаемость под воздействием большого числа факторов.

2. Долговременная память – устойчивый след памяти, *объем* практически не ограничен.

Процесс перехода кратковременной памяти в долговременную называется консолидацией.

Различают также рабочую или оперативную память, которая связана с хранением информации, необходимой для решения текущей задачи (например, какие рукава лабиринта были посещены животным в данном опыте) и референтную память, связанную с сохранением информации об общей структуре лабиринта в целом (например, о том, что в определенных рукавах никогда не бывает подкрепления).

Процессы, связанные с памятью:

1. Кодирование, в процессе которого выделяется та информация, которая должна храниться.

2. Консолидация – переход информации в долговременную память.

3. Хранение и связывание новой информации с уже хранящейся.

4. Воспроизведение (извлечение) из памяти.

5. Забывание. Забывание может быть связано с различными факторами.

Временная организация памяти:

1. Сенсорная память: время хранения информации порядка $\frac{1}{2}$ секунды (иногда до нескольких минут).

2. Кратковременная (краткосрочная) память: минуты, десятки минут.

3. Промежуточная память (период консолидации): от 1 часа до нескольких часов.

4. Долговременная (долгосрочная) память: дни, месяцы, годы.

С помощью специальной тренировки можно существенно увеличить объем запоминаемой информации. В частности, в экспериментах с запоминанием цифр было обнаружено значительное увеличение количества запоминаемых цифр с помощью тренировки и выработки ассоциативных стратегий. Сеансы тренировки проводились на протяжении многих месяцев по одному часу 3–5 раз в неделю. В результате испытуемый увеличил количество запоминаемых цифр с 7 до 79. Испытуемому зачитывали цифры со скоростью одна в секунду. В случае правильного воспроизведения следующую последовательность удлиняли на одну цифру.

Объем памяти существенно возрастает, если запоминаются не отдельные элементы, а целостные группы элементов.

Сравните, например, запоминание бессмысленных слогов и осмысленных предложений (при условии, что вы хорошо владеете данным языком!), хаотического расположения шахматных фигур – и осмысленных позиций фигур во время шахматной игры (при условии, что вы хорошо играете в шахматы!). В частности, оказалось, что после непродолжительного рассматривания шахматной доски мастера игры в шахматы способны по памяти восстановить расположение фигур (сложившееся в реальной игре) намного точнее, чем неопытные игроки. Однако в случае хаотически расположенными фигурами неопытные игроки показывают результат не хуже (или даже лучше), чем мастера.

Существует множество приемов, позволяющих увеличить количество и точность запоминания информации. Помимо группировки запоминаемых элементов, используют ассоциации, в том числе можно сочетать элементы запоминаемого ряда с какой-либо хорошо знакомой последовательностью – например, со зрительными ориентирами, расположенными вдоль привычного пути на местности.

Встречаются люди с феноменальной памятью, способные к буквальному запоминанию огромных объемов информации. К сожалению, в наиболее ярких случаях феноменальная память обычно сочетается с выраженными нарушениями психики (аутизмом) и другими аномалиями.

Ким Пик (рис. 2.7) прочитывает страницу за 8–10 с, сразу запоминая ее наизусть. В его памяти хранилось 9 тыс. книг – от Шекспира до карт всех крупных городов США.

В мозге Кима обнаружилось множество аномалий, в том числе отсутствие мозолистого тела. У него также был деформирован мозжечок, из-за чего многие простые движения в быту давались ему с трудом.



Рис. 2.7. Ким Пик (Kim Peek) – человек с уникальной памятью

Виды долговременной памяти. Традиционно долговременную память делят на декларативную (эксплицитную) и недеklarативную (имплицитную). В свою очередь декларативную память делят на эпизодическую и семантическую.

Недекларативную память делят на процедурную и перцептивную.

Декларативная память осознается, недеklarативная – практически не осознается.

Эпизодическая, или персонализированная, память – это память на конкретные эпизоды из жизни субъекта, семантическая, или объективная, память – память на знания, на события, не связанные с личностью вспоминающего.

Процедурная память – память на заученные движения.

Перцептивная память – память на сенсорные стимулы, позволяющая узнавать и различать эти стимулы.

Амнезии и поиск структур, связанных с памятью

Амнезия – нарушение процессов памяти (запоминания, хранения, воспроизведения).

Виды амнезий:

Ретроградная амнезия – утрачивается память на события, которые непосредственно предшествовали травме.

Антероградная амнезия – утрачивается память на события, которые произошли после травмы. При этом пациент не может вспомнить новый (только что предъявленный) материал.

Корсаковский синдром – потеря памяти вследствие алкогольной интоксикации. Этот синдром связан с дефицитом тиамина в маммиллярных телах.

Детская амнезия – потеря памяти на события первых лет жизни (до 5 лет). Полагают, что она является результатом позднего созревания внутренних гиппокампальных связей.

Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на важную роль гиппокампа в механизмах памяти.

При поражении гиппокампа и некоторых областей медиальной части височной доли (а также медиодорсального таламуса) нарушается декларативная память, при этом возникает как антероградная амнезия, так и ретроградная амнезия. Память на более отдаленные события сохраняется в норме. Интеллект также сохраняется в норме или даже выше нормы.

Процедурная память у этих больных не нарушена и не отличается от таковой здоровых людей.

Исследование пациентов с амнезией показало, что формирование декларативной памяти требует сохранности гиппокампа и его подкорковых связей через маммиллярные тела и дорсальный таламус.

Самый известный случай нарушения памяти произошел у пациента, который фигурирует в литературе как пациент Эйч-Эм (НМ). Он с детства страдал приступами эпилепсии, и чтобы избавиться от них, ему в 27 лет провели нейрохирургическую операцию. В обоих полушариях мозга ему удалили часть гиппокампа – тогда понятия не имели, что эта структура очень важна. Эпилептические судороги уменьшились, но Эйч-Эм полностью потерял способность запоминать. Каждый следующий момент был для него новым. Его называли человеком, живущим одним днём. Он прожил 82 года, и всю жизнь продолжал считать, что ему 27 лет, а президент США – Дуайт Эйзенхауэр.

У животных при разрушении гиппокампа выработка простых условных рефлексов даже облегчается, однако сильно нарушается выработка обстановочных условных рефлексов, при которой в качестве условного стимула выступают обстановочные стимулы (например, на цвет и рисунок обоев в помещении и др.).

Также при разрушении гиппокампа полностью исчезает возможность ориентироваться в пространстве по внешним ориентирам, утрачиваются условные рефлексы на время.

В частности, эксперименты на крысах показали, что пространственное обучение и память этих животных зависят от гиппокампа. Крыс в этих опытах помещали в водный лабиринт Морриса, который наполняли водой, замутненной молоком. В окружающем пространстве имелись зрительные ориентиры – окна, двери, настенные часы и т.п. Небольшая платформа была скрыта прямо под поверхностью воды, и крыса стремилась выбраться на нее, при этом ее путь отслеживался с помощью видеокамеры.

После нескольких проб нормальные крысы начинают находить платформу существенно быстрее, но это не удается крысам с разрушенным гиппокампом.

Изучение больных с амнезией, а также открытие явления ДВП в гиппокампе привело к ошибочной точке зрения, что гиппокамп и является местом хранения памяти. Однако последующие исследования не подтвердили эту точку зрения.

Согласно современным представлениям гиппокамп и прилегающие к нему области коры необходимы для кодирования и консолидации декларативной памяти, а также, возможно, ее воспроизведения, однако само хранение информации в долговременной памяти не связано с гиппокампом.

Считается, что декларативная, или эксплицитная, память связана с различными сенсорными и ассоциативными зонами коры. Причем разные свойства объекта могут храниться в разных областях коры, так как поражение одной из них ведет лишь к частичной потере информации об объекте.

По мнению А.М. Иваницкого, «...долговременная память связана с ассоциативной корой. В адресации запоминаемой информации в определенные участки коры важную роль играют медиальные отделы височной области полушарий, включающие энторинальную кору и гиппокамп...».

С этой точки зрения ассоциативные зоны коры соответствуют книгохранилищу в библиотеке, а гиппокампальный комплекс можно сравнить с каталогом, который показывает, где хранится нужная книга.

Таким образом, гиппокамп выполняет роль своего рода каталога или указателя для организации декларативной памяти.

Сама декларативная память связана с различными специализированными ассоциативными областями коры больших полушарий.

Согласно данным томографических исследований, выполненных на людях, при воспоминании изображений или звуков активируются те же самые области коры, что и при восприятии соответствующих стимулов. В частности, в ходе экспериментов испытуемым давали инструкцию либо рассматривать

изображения объектов (здания, лица людей и стулья), либо четко представлять их себе мысленно в отсутствие соответствующих стимулов.

Оказалось, что при рассматривании зданий, лиц людей и стульев активируются билатерально области нижней височной коры, а когда испытуемые вспоминали эти объекты, возникала повторная активация тех же самых областей.

Проведенные исследования показали, что недеklarативная, или имплицитная, память также не связана с гиппокампом. Она вовлекает структуры мозга, которые связаны с восприятием (зрительная, слуховая и другие области коры), с моторными центрами (базальные ганглии, мозжечок и другие) и эмоциональными реакциями (миндалины, гипоталамус и другие).

Механизмы синаптической пластичности

Известны, по крайней мере, четыре способа повышения синаптической пластичности.

1. Чем больше постсинаптических рецепторов, тем сильнее реакция на нейромедиатор.
2. Выделение большего количества нейромедиатора.
3. Спраутинг: образование новой дополнительной терминали.
4. Утолщение и укорочение шейки шипика, что снижает его электрическое сопротивление.

Механизмы кратковременной и долговременной памяти

Для объяснения механизма кратковременной и долговременной памяти широкое распространение получила гипотеза, которая была впервые сформулирована Д. Хеббом (1949): кратковременная память представлена динамической, легко прерываемой электрической активностью, тогда как долговременная память связана с более стойкими структурными изменениями (например, белков мозга).

Согласно современным представлениям кратковременная память связана с нестойкими синаптическими изменениями. Эта память сохраняется до тех пор, пока существует соответствующая нервная активность. Эта активность может поддерживаться за счет так называемой реверберации (многократного прохождения сигнала по цепочкам нервных клеток).

Любое изменение нервной активности (например, при поступлении новых сигналов, а также любое травматическое воздействие) ведет к разрушению кратковременной памяти.

Явления ретроградной амнезии наблюдались в экспериментах с животными, удар электрошоком которым наносился сразу после обучения, но он был неэффективен, если наносился спустя некоторое время (30 мин) после процедуры обучения.

При сильном сотрясении мозга человек не может вспомнить обстоятельства своей травмы (ретроградная амнезия), так как травматическое воздействие на мозг разрушило кратковременную память, не дав ей перейти в долговременную.

В ходе экспериментов на обезьянах с регистрацией активности нейронов префронтальной коры в условиях, когда животное фиксирует взор на экране, на котором вспыхивает и затем исчезает цель, было установлено, что в течение нескольких секунд после исчезновения цели активность указанных нейронов сохраняется (см. рис. 2.8).

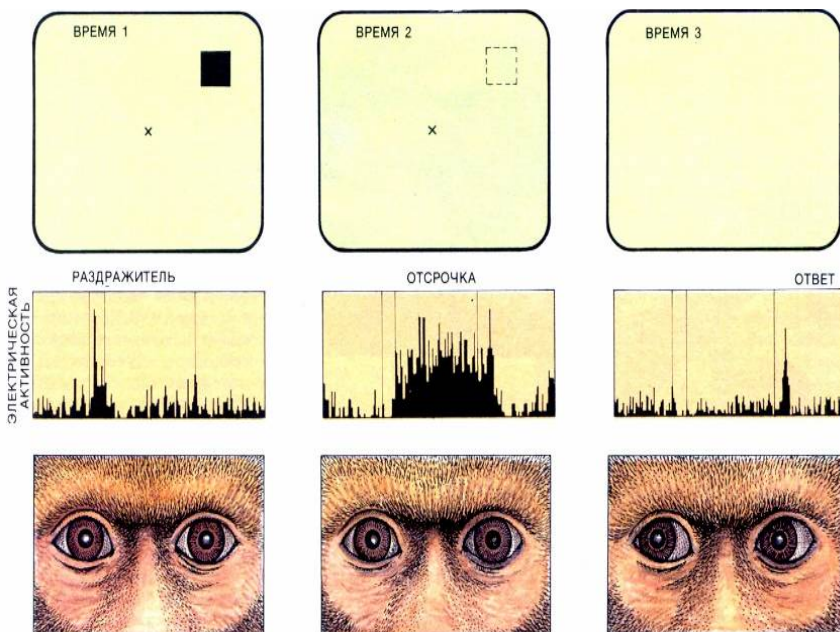


Рис. 2.8. Реакции нейронов префронтальной коры в эксперименте с отсроченным ответом. Когда обезьяна фиксирует взор на центральном пятне, на экране (справа) вспыхивает и затем исчезает цель. Во время длящейся несколько секунд отсрочки обезьяна хранит об этой цели «мысленную» память (в центре) (по: Гольдман-Ракич П., 1992)

Таким образом, в основе процессов кратковременной памяти лежат временное повышение проводимости в синапсах, связывающих определенные нейроны, и реверберация импульсов, основанная на ряде химических и электрохимических реакций, не связанных с синтезом макромолекул.

Долговременная память

В экспериментах на животных было показано, что обязательным требованием для консолидации следа памяти является синтез белка и РНК во время периода консолидации.

Блокада хотя бы одного из этих процессов в течение первого часа после обучения приводила к полному разрушению памяти, однако в более позднее время блокада синтеза белка и РНК уже не влияет на образование долговременной памяти.

На основе этих данных в конце 1960-х – начале 1970-х гг. сформировалась ошибочная точка зрения, что консолидация представляет собой запись информации в виде некоторого кода непосредственно в молекулах РНК и/или белка.

Казалось бы, эксперименты с переносом памяти в виде экстракта спинномозговой жидкости подтверждали эту теорию. Однако последующие исследования доказали её ошибочность.

Важный вклад в понимание механизмов долговременной памяти внесли эксперименты с изучением явления ДВП или синаптического облегчения в гиппокампе.

Проведенные исследования показали, что предварительная электрическая стимуляция импульсами частотой 100 Гц в течение 1 с перфорантного пути в гиппокампе приводила к устойчивому повышению величины возбуждающего постсинаптического потенциала на мембране постсинаптического нейрона, которое сохранялось в течение нескольких часов (рис. 2.9).

Предполагается, что в этом случае имеет место следующая последовательность событий.

1. Приходящие импульсы вызывают выброс медиатора (глутамат) в синаптическую щель, деполяризацию постсинаптической мембраны нейрона, открытие потенциалзависимых кальциевых ионных каналов, вход ионов кальция в постсинаптическую клетку.

2. Ионы кальция, являясь вторичным посредником, запускают каскад биохимических реакций, приводящих к фосфорилированию ряда белков, которые повышают чувствительность рецепторов постсинаптической мем-

браны к медиатору (глутамат). Эти изменения чувствительности рецепторов могут сохраняться в течение минут и даже десятков минут.

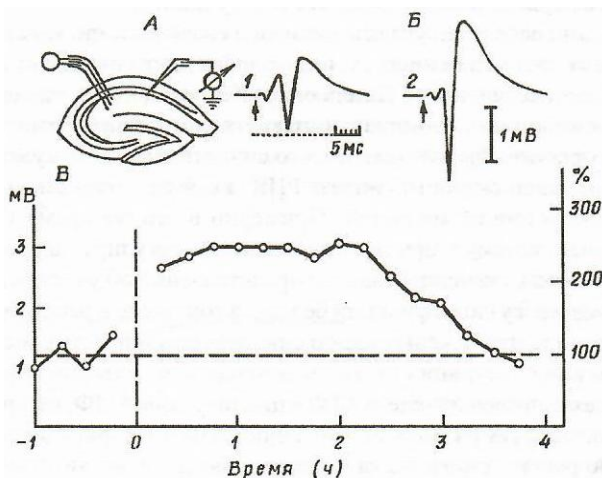


Рис. 2.9. Долговременная потенцияция в срезе гиппокампа. *А* – схема расположения стимулирующего и регистрирующего электродов, а также ответ на одиночный электрический стимул до ритмической стимуляции (1); *Б* – ответ на одиночный стимул после ритмической стимуляции (2); *В* – график изменения амплитуды ответов после ритмической стимуляции (прерывистая вертикальная линия)
(по: Скребицкий В.Г., 2009)

3. Кроме того, ионы кальция активируют цАМФ, который поступает в клеточное ядро и активирует фактор транскрипции (CREB).

4. CREB вызывает экспрессию определенных генов, синтез РНК и белков.

5. Эти белки распространяются в цитоплазме клетки, но встраиваются лишь в те синапсы, которые в данный момент активны.

6. Встраивание синтезированных белков в измененные синапсы позволяет превратить нестойкие изменения в устойчивые.

При этом может повышаться как чувствительность мембранных рецепторов, так и их число. Указанные изменения могут длительно сохраняться (часы, дни, месяцы).

Блокада любого звена этой цепочки процессов не дает кратковременной памяти перейти в долговременную.

В гиппокампе, мозжечке и других структурах мозга после длительной ритмической стимуляции нервных волокон обнаружена также ДВД, которая сопровождается ослаблением синаптической передачи. Установлено, что ДВД связана с повышением концентрации кальция в постсинаптической клетке и обусловлена уменьшением количества и чувствительности рецепторов.

Кроме того, проведенные исследования показали, что в формировании ДВП и ДВД могут участвовать и процессы, происходящие в пресинаптическом нейроне.

В частности, установлено, что продолжительная ритмическая стимуляция нервных волокон может сопровождаться либо усилением (в случае ДВП), либо уменьшением (в случае ДВД) выброса медиатора. Эти изменения могут длиться десятки минут и связаны с увеличением концентрации кальция в пресинаптической терминали.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что долговременная память связана с устойчивыми пластическими перестройками, происходящими в синапсах.

Вместе с тем конкретные детали этих процессов, в том числе роль долговременной потенциации и долговременной депрессии в формировании долговременной памяти изучены недостаточно.

В частности, не ясно, почему при длительной ритмической стимуляции повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция способствует развитию ДВП, а в другом случае – ДВД.

2.7. Нейрофизиологические механизмы сна

Регистрация электрической активности мозга во время сна показала, что сон не является просто постепенным ослаблением деятельности мозга, напротив, это активный процесс, который регулируется различными мозговыми структурами.

В 1949 г. Г. Мегун и Дж. Морuzzi продемонстрировали важную роль ретикулярной формации ствола мозга в регуляции цикла сон – бодрствование.

В 1950-х гг. Гесс впервые показал, что сон у кошек может быть вызван прямой стимуляцией таламуса.

В настоящее время доказано, что медленный сон обеспечивается активностью бульбарных ядер (ядер шва продолговатого мозга) и таламических синхронизирующих влияний.

Переход от состояния медленного сна к парадоксальному или бодрствованию *сопровождается активацией нейронов неспецифической системы таламуса.*

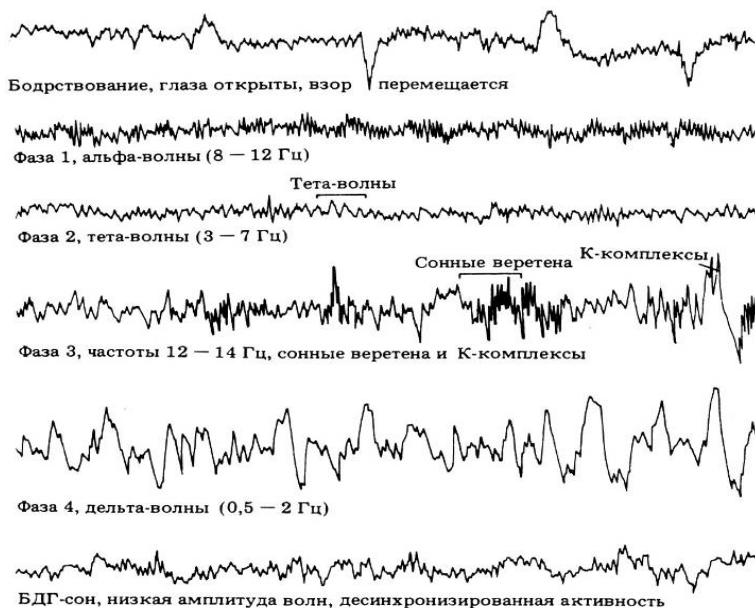


Рис. 2.10. Электрическая активность мозга во время бодрствования и сна
(по: Шульговский В.В., 2008)

Отмечено также нарастание активности базальных ганглиев как во время сна с БДГ, так и при пробуждении.

Механизмы инициации быстрого сна

Исследование быстрого сна методом ПЭТ выявило ряд областей мозга, в которых возрастает метаболизм глюкозы во время парадоксального сна. *К ним относятся структуры правого полушария: лобная область, дорсальная префронтальная кора, сингулярная (поясная) извилина, медиальная префронтальная кора, а также билатеральные верхняя и нижняя парietальные (теменные) доли.*

Пробуждение сопровождалось активацией тех же структур, исключая нижнюю париетальную долю.

В то же время метаболизм глюкозы в указанных структурах был выше во время парадоксального сна по сравнению с бодрствованием.

В целом имеющиеся данные указывают на доминирование правого полушария в механизмах инициации быстрого сна.

В настоящее время обнаружено несколько популяций нейронов, которые усиливают свою активность в фазе быстрого сна. Эти нейроны были названы «ПС-on» клетками, т.е. клетками запускающими парадоксальный сон. Эти нейроны обнаружены в медиодорсальной покрывке моста, в частности в альфа-области голубого пятна и прилегающих отделах, а также в латеральной и вентромедиальной областях ретикулярной формации, главным образом в гигантоклеточном и мелкоклеточном ядрах.

Обнаружены также «ПС-off» клетки, прекращающие стадию парадоксального сна. Эти нейроны обнаружены в покрывке среднего мозга.

Между «ПС-on» и «ПС-off» клетками наблюдаются реципрокные тормозные взаимодействия.

Известно, что у 38% пожилых людей, страдающих расстройствами парадоксального сна, возникает болезнь Паркинсона. Поэтому расстройство быстрого сна в пожилом возрасте может рассматриваться как предвестник будущего паркинсонизма.

Сновидения: мозговое обеспечение

Согласно современным данным сновидения обеспечиваются активностью ядер моста и лимбической системы, прежде всего гиппокампом и миндалиной.

Нейроны моста в быстром сне оказывают тормозное влияние на двигательные центры спинного мозга и задние отделы ствола мозга. Благодаря этому в быстром сне эмоциональные переживания не сопровождаются двигательными реакциями.

Химические факторы – регуляторы сна

Среди химических факторов, модулирующих развитие сна, ведущую роль играют регуляторные пептиды. К ним, в частности, относится пептид, вызывающий дельта-сон. Он состоит из девяти аминокислот и при введении животным и человеку вызывает развитие глубоких стадий сна.

Регулятором и модулятором сна является также пептид CR, обнаруженный в тканях мозга и других тканях организма. Он оказывает влияние на биологические ритмы организма разной продолжительности.

Пептид соматотропин (гормон роста) ускоряет развитие фазы парадоксального сна и снижает продолжительность фазы медленного сна.

Тормозит развитие сна пептид ангиотензин-2 и тиреотропный гормон.

В настоящее время обнаружено свыше 10 регуляторных пептидов, способных оказывать модулирующее влияние на сон.

Периодичность стадий сна

Последовательность медленный сон – быстрый сон составляет один цикл сна. Ночной суточный сон включает 4–6 подобных циклов. Каждый цикл длится приблизительно 1,5 часа.

Состав стадий сна и их продолжительность меняются в зависимости от времени сна.

Согласно современным данным последовательность или смена стадий сна обеспечивается активностью вентрального латерального ядра таламуса и системы скорлупа – бледный шар – черная субстанция.

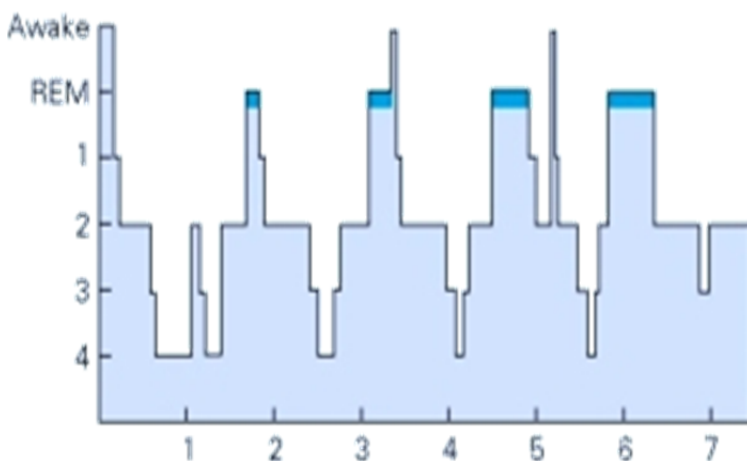


Рис. 2.11. Периодичность стадий сна (по: Шульговский В.В., 2008)

На протяжении ночи глубина сна волнообразно увеличивается и уменьшается, а периоды БДГ-сна, или Rem-сна, постепенно удлиняются.

Переход между глубоким медленноволновым сном (рис. 2.11, фаза 4) и БДГ-сном (и обратно) совершается последовательно через стадии неглубокого сна (фазы 1–3). На границе БДГ-сна нередко происходит кратковременное пробуждение (Awake). По оси абсцисс – часы после засыпания. Синим цветом обозначены эпизоды БДГ-сна.

Влияние состояния человека на рисунок сна

Имеются данные о том, что стресс увеличивает длительность парадоксального сна, поскольку в этой стадии происходит выброс гормона кортизола. Однако, по другим данным, раздражение эмоциогенных зон латерального гипоталамуса в бодрствующем состоянии вызывает сокращение длительности быстрого сна в последующие 15 часов на 33–37% и нарастание латентного периода его появления. Раздражение тех же зон во время медленного сна вызывало у крыс отсутствие быстрого сна в последующие 3 часа.

Установлено, что в состоянии депрессии увеличивается длительность 4-й стадии медленного сна. Оказалось, что препараты, снимающие депрессию (бензодиазепины), укорачивают эту стадию сна. На этом основании даже появился метод лечения депрессии, заключающийся в том, что больных будили в 4-й стадии сна, не давая им долго находиться в ней.

Нарушения сна

Виды нарушений сна человека:

1. Инсомнии (бессонница).
2. Гиперсомнии (сонливость, нарколепсия).
3. Парасомнии:
 - двигательные парасомнии: сомнамбулизм (лунатизм), говорение во сне, бруксизм (скрежетание зубами), качание головой, спазмы мышц ног и др.;
 - психические парасомнии: ночные кошмары, феномен опьянения от сна и др.;
 - вегетативные парасомнии: ночной энурез, апноэ (остановка дыхания) и храп, синдром внезапной смерти, нарушения ритма сердца и др.;
 - эпилептические припадки, связанные со сном.

Таким образом, сон – это активный процесс. В регуляции цикла сон – бодрствование участвует ряд структур ствола, промежуточного и конечного мозга. Важную роль в этих процессах играют химические факторы и, прежде всего, регуляторные пептиды.

2.8. Зеркальные нейроны у приматов и человека

В последние десятилетия возникло и активно развивается новое научное направление, получившее название «социальная нейронаука». В ее задачу входит изучение нейрофизиологических механизмов социального поведения животных и человека. Решающую роль в развитии этого направления исследований сыграло открытие G. di Pellegrino, L. Fadiga, L. Fogassi с соавт. (1992), G. Rizzolatti, L. Fadiga, V. Gallese с соавт. (1996), так называемых зеркальных нейронов. Впервые эти нейроны были обнаружены в премоторной коре головного мозга макака. Замечено, что данные нейроны возбуждаются в двух разных ситуациях: 1) когда обезьяны совершают определенное действие, например, тянутся за едой; 2) когда макаки просто наблюдают за экспериментатором или другой обезьяной, совершающими это же действие. Последующие исследования G. Rizzolatti с соавт. (1996), S.T. Grafton, M.A. Arbib, L. Fadiga с соавт. (1996), J. Grezes с соавт. (1998) с применением современных методов нейровизуализации (ПЭТ, ФМРТ) подтвердили существование таких нейронов и у человека. В ходе этих исследований было установлено, что во время наблюдения за действиями других людей активируются передняя часть нижнетеменной коры и нижняя часть прецентральной извилины, а также задняя часть нижнелобной извилины.

Кроме того, оказалось, что в определенных условиях также активируются более передняя область нижнелобной извилины и дорсальная премоторная кора.

По мнению исследователей, зеркальные нейроны могут служить нейрональной основой для интерпретации действий, подражательного обучения и имитации поведения других людей.

Считается, что у человека имеется три типа зеркальных нейронов. Это «двигательные» нейроны, которые реагируют на так называемые транзитивные действия (действия с предметом) или в ходе наблюдения за аналогичными действиями других (рис. 2.12). Полагают, что эти нейроны обеспечивают понимание значения действий и даже намерений других людей. Это «коммуникативные» нейроны, которые реагируют не на действия с предметами, а на действия, важные для общения (жесты, позы, движения губами и др.). Предполагается, что эти нейроны играют важную роль в формировании речи и языка и находятся в зоне Брока и близко расположенной к ней вентральной области премоторной коры.

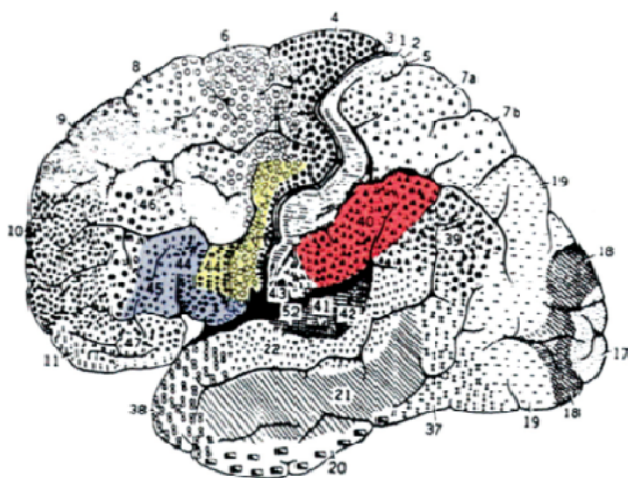


Рис. 2.12. Зоны коры (выделены цветом) головного мозга человека, активирующиеся при наблюдении и выполнении действий (по: Рипцолатти Дж., Синигалья К., 2012)

Наконец, это «эмоциональные» нейроны, которые обеспечивают распознавание эмоций других людей. Эти нейроны расположены в коре островка и в передней поясной коре. По мнению исследователей, функция зеркальных нейронов не ограничивается только пониманием намерений и эмоций других людей. Они также играют важную роль в понимании человеком собственного «я». В исследованиях зеркальных нейронов наряду с томографическими методами (ПЭТ, фМРТ), которые обеспечивают точную локализацию этих нейронов, используются также магнитоэнцефалография (МЭГ) и электроэнцефалография (ЭЭГ). Ранее было установлено, что не только при выполнении действий, но и при наблюдении за действиями других отмечается десинхронизация мю-ритма в центральных областях коры. Последующие исследования с использованием ЭЭГ и МЭГ подтвердили эти результаты. В частности, было установлено, что наблюдение за движениями ноги или пальцев сопровождается десинхронизацией мю-ритма. Сходные результаты были получены при регистрации МЭГ. Выяснилось, что мю-ритм в прецентральной коре подавляется и при манипуляции с объектами, и при наблюдении за действиями других. Проведенные исследования также показали, что активность системы зеркальных нейронов зависит от типа выполняемых действий. Оказалось,

что, несмотря на значительное перекрытие, система зеркальных нейронов по-разному активируется при выполнении движений рукой, ногой или ртом, а также при наблюдении за этими движениями.

Установлено, что у людей, страдающих аутизмом, зеркальные нейроны активируются только тогда, когда человек выполняет действие самостоятельно, но не при наблюдении за действиями другого человека. Эти данные позволили некоторым ученым выдвинуть предположение о том, что аутизм связан с нарушением функции зеркальных нейронов, при котором затрудняется понимание намерений и целей других людей. Такая точка зрения позволяет объяснить трудности, испытываемые людьми с аутизмом при общении и понимании других людей.

Как уже отмечалось, характерным коррелятом активации зеркальных нейронов является депрессия (подавление) мю-ритма. Как известно, этот ритм регистрируется в районе центральной борозды. Предполагается, что функциональное значение данного ритма заключается в передаче информации от слуховой и зрительной коры в соматосенсорную кору для планирования и выполнения действий. Установлено, что подавление мю-ритма у человека происходит при наблюдении, выполнении и мысленном представлении действий. Долгое время считалось, что этот ритм встречается у небольшой части людей. Однако с помощью современных методов анализа (метод независимых компонент) доказано наличие указанного ритма у большинства здоровых людей. Вместе с тем оказалось, что этот ритм в три раза чаще встречается у слепых людей по сравнению со зрячими. Он в пять раз чаще отмечается у спортсменов, чем у лиц, не занимающихся спортом. Мю-ритм встречается как у взрослых, так и у детей. Этот ритм частотой около 3 Гц обнаруживается у новорожденных в возрасте 11 недель. В ходе дальнейшего развития его частота повышается, достигая к 4 годам 9 Гц, и стабилизируется на частоте 10 Гц к совершеннолетию.

Считается, что мю-ритм характеризует способность младенцев к подражанию.

Таким образом, в настоящее время обнаружены три типа зеркальных нейронов. Это «двигательные» нейроны, которым отводится важная роль в интерпретации действий и намерений; «коммуникативные» нейроны, которые участвуют в формировании речи и языка и «эмоциональные» нейроны, которые играют важную роль в механизмах эмпатии.

2.9. Нейрофизиология двигательной активности

Управление движениями и мышечным тонусом осуществляется двумя тесно взаимодействующими моторными системами – пирамидной и экстрапирамидной. Пирамидная система формирует команды **произвольных движений** и представлена моторной корой больших полушарий и мотонейронами спинного мозга, которые связаны между собой пирамидными трактами (рис. 2.13). Экстрапирамидная система обеспечивает двигательную активность, которая осуществляется на **бессознательном уровне**. Она представлена системой взаимосвязанных базальных ядер и моторных центров ствола мозга (рис. 2.14), которые посылают сигналы мотонейронами спинного мозга по экстрапирамидным трактам (текто-спинальному, руброспинальному, ретикулоспинальному, вентибулоспинальному и оливоспинальному). Кора больших полушарий тесно взаимодействует с центрами экстрапирамидной системы, что обеспечивает согласование произвольных и непроизвольных движений.

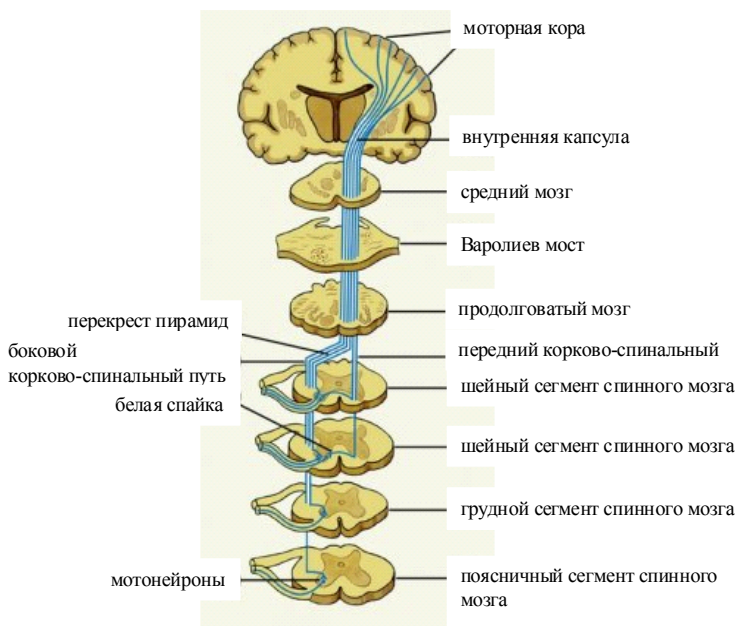


Рис. 2.13. Пирамидная система

Двигательные центры располагаются в различных отделах ЦНС (от спинного мозга до коры больших полушарий). В их взаимодействиях (координациях) прослеживается определенная иерархия, которая отражает постепенное усвершенствование двигательных функций в филогенезе. На уровне спинного мозга возможны лишь простейшие координации рефлекторных движений.

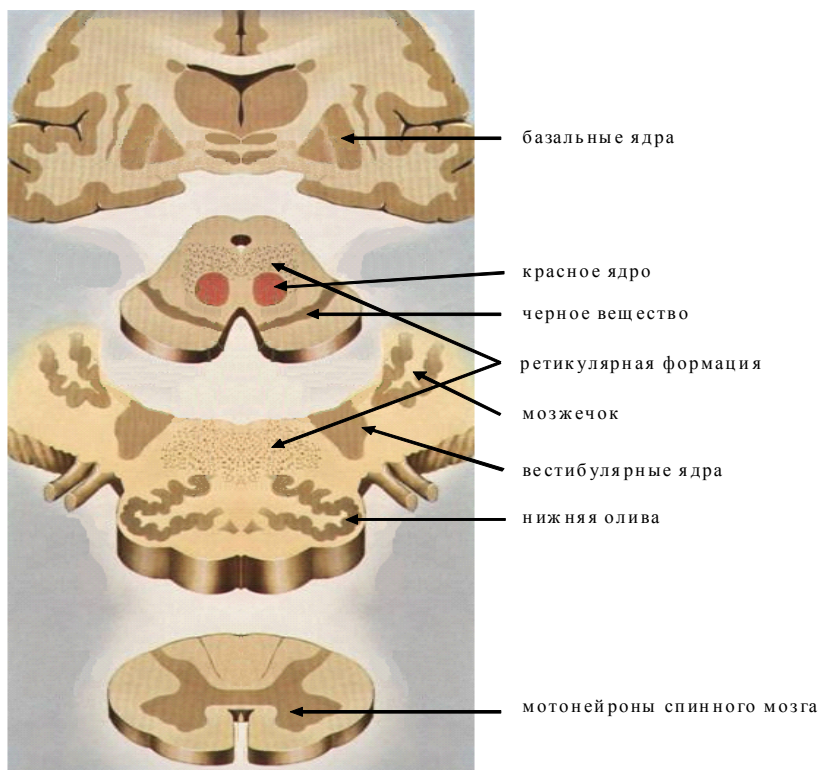


Рис. 2.14. Экстрапирамидная система

Стволовые центры существенно расширяют двигательные возможности организма. Они делают возможной согласованную работу мышц, обеспечивающих положение тела в пространстве за счет шейных и лабиринтных рефлексов и перераспределения мышечного тонуса. Базальные

ядра включаются в обеспечение плавности и точности движений за счет координации их временных, скоростных и пространственных характеристик. Кора больших полушарий отвечает за наиболее тонкие координации сложных целенаправленных движений.

Существует определенное сходство в организации двигательных и сенсорных систем. Те и другие – сложные многоуровневые иерархические системы, состоящие из множества параллельных каналов передачи информации. Главное их отличие состоит в том, что в двигательных системах основной поток информации направлен от мозга к исполнительным органам – мышцам, а в сенсорных системах, наоборот, – от периферических рецепторов (проприорецепторов) в головной мозг, к сенсорным зонам коры.

Типы движений и их организация

Двигательную активность человека можно условно разделить на четыре типа движений: рефлекторные, автоматизированные, познотонические и произвольные. Рефлекторные движения – это стереотипные двигательные реакции, запускаемые ЦНС в ответ на стимуляцию определенных рецепторов (например, болевых). Автоматизированные движения – это стереотипные последовательные движения, поддерживаемые ЦНС без внешней стимуляции и участия сознания. Познотонические движения направлены на поддержание позы и сохранение равновесия. Произвольные движения совершаются под контролем сознания.

Рефлекторные движения. В ходе эволюции за каждым видом закрепился набор элементарных двигательных программ, наиболее эффективных с точки зрения выживания. Центры реализации сложнорефлекторных движений располагаются в спинном мозге и в стволе. В спинном мозге они представлены цепочками нейронов, передающих возбуждение с афферентного на эфферентный нейрон. В стволе мозга замыкание рефлекторной дуги происходит через ядра черепно-мозговых нервов.

Двигательные рефлексы подразделяются на элементарные и сложные. Простые рефлексы спинного мозга реализуются на уровне одного сегмента (сегментарные рефлексы) и выражаются в сокращении определенной группы мышц. Примером такой двигательной реакции является коленный рефлекс. Простые ствольные рефлексы реализуются в пределах иннервации одного черепно-мозгового нерва. Речь может идти, например, о спазме дыхательных путей при раздражении рецепторов гортани.

В реализацию сложных спинальных рефлексов, которые выражаются в согласованных сокращениях и расслаблениях разных мышечных групп, включаются несколько сегментов спинного мозга (надсегментарные рефлексы). Примером такого рефлекса является двигательная реакция на прикосновение к горячему предмету. Сложные стволовые рефлексы предполагают одновременную работу ядер нескольких черепно-мозговых нервов. Так, пищевые рефлексы обеспечиваются согласованной работой ядер шести черепных нервов.

Реализация рефлекторных движений находится под контролем моторных центров ствола. Такая регуляция выражается в модуляции передачи возбуждения по рефлекторной дуге. Спинальные рефлексы регулируются красным ядром, ретикулярной формацией и вестибулярными ядрами, стволовые рефлексы – черной субстанцией среднего мозга и ретикулярной формацией.

Двигательные автоматизмы. Двигательные автоматизмы могут быть врожденными и приобретенными. Программы врожденных автоматизмов реализуются спинным (шагание) и продолговатым мозгом (дыхание, жевание и т.д.). Программы приобретенных автоматизмов (двигательных навыков) хранятся в мозжечке.

Реализация врожденных автоматизмов регулируется стволовыми центрами (красное ядро, черная субстанция и ретикулярная формация). Функционирование этих стволовых центров, в свою очередь, находится под контролем мозжечка, базальных ядер и коры. Мозжечок, воздействуя на красное ядро, обеспечивает согласование движения с позой. Базальные ядра через красное ядро и черную субстанцию согласуют движение с мышечным тонусом. Причем регуляция через красное ядро вызывает снижение двигательной активности на фоне повышения мышечного тонуса, а регуляция через черную субстанцию, наоборот, повышает двигательную активность на фоне снижения тонуса скелетной мускулатуры. Именно баланс этих двух путей регуляции обеспечивает оптимальный мышечный тонус и адекватную двигательную активность. Кора обеспечивает сознательный контроль двигательных автоматизмов путем воздействий на красное ядро и ретикулярную формацию.

Познотонические движения. Движения этого типа могут быть как рефлекторными, так и произвольными. Что касается рефлекторных реакций, то ярким примером может служить вестибулярный контроль – двигательные реакции, позволяющие сохранять равновесие. Этот контроль

осуществляется стволовыми моторными центрами (красное ядро, вестибулярные ядра, ретикулярная формация), которые по мощным нисходящим путям (руброспинальный, вестибулоспинальный и ретикулоспинальный) воздействуют на мотонейроны спинного мозга. Эти воздействия регулируются мозжечком через ядра шатра. Кора больших полушарий активно вмешивается в процесс перераспределения мышечного тонуса и изменения позы, воздействуя на вестибулярные ядра Швальбе и Дейтерса продолговатого мозга, на ретикулярную формацию и на интернейроны спинного мозга.

Поскольку любые сокращения и расслабления мышц вызывают смещение центра тяжести, новому движению всегда предшествует упреждающее перераспределение мышечного тонуса, которое нейтрализует последствия движения.

Произвольные движения. Схема формирования программы произвольного движения показана на рис. 2.15. Замысел произвольного движения предположительно формируется в поле 6 по Бродману (премоторная кора). Затем этот замысел передается в мозжечок.

В мозжечке замысел соотносится с текущей двигательной активностью, и в двигательную программу вносятся необходимые коррективы. Скорректированный замысел возвращается в премоторную кору. После этого система может переходить к реализации двигательной программы. Схема этого процесса показана на рис. 2.16.



Рис. 2.15. Схема формирования программы произвольного движения
(по: Бабенко В.В., 2016)



Рис. 2.16. Схема реализации программы произвольного акта (по: Бабенко В.В., 2016)

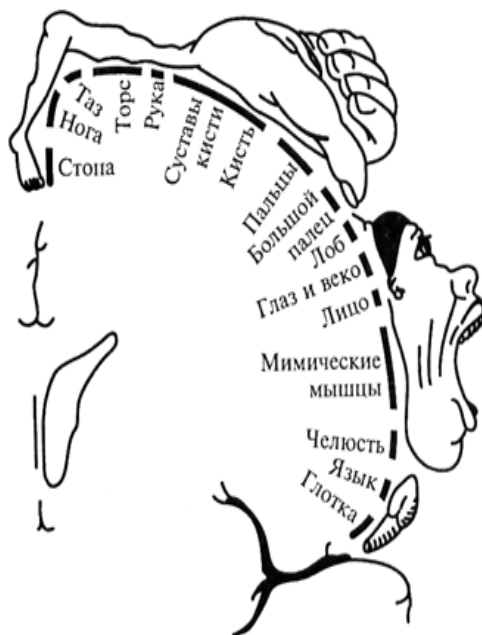


Рис. 2.17. Проекция двигательной системы в моторной коре

Окончательная программа движения передается из премоторной в моторную кору (поле 4 по Бродману). Нейроны нижних слоев моторной

коры (гигантские пирамиды Беца) по пирамидным путям транслируют эту программу мотонейронам спинного мозга, которые направляют двигательные команды исполнительным структурам (рис. 2.17). При этом начало и окончание выполнения программы, а также временные и амплитудные параметры движений задаются базальными ядрами. Моторная кора, как и другие корковые области, имеет колончатую организацию. Поскольку в моторной коре отображается схема тела (рис. 2.17), каждая моторная колонка управляет сокращением мышц определенного сустава. Поэтому двигательная программа определяет конечное (требуемое) пространственное положение суставов.

Таким образом, для реализации любого движения необходима программа движения, исполнительные структуры и обратная афферентация, позволяющая оперативно корректировать двигательную активность.

Потенциалы мозга, связанные с движениями

Одним из важных направлений в исследовании психофизиологии двигательного акта является изучение ПМСД. Значение этих потенциалов для понимания механизмов организации движения очень велико, потому что изучение ПМСД позволяет выявить скрытую последовательность процессов, происходящих в коре головного мозга при подготовке и выполнении движения. Моторные потенциалы, возникающие у человека при сгибании правой стопы, представлены на рис. 2.18.

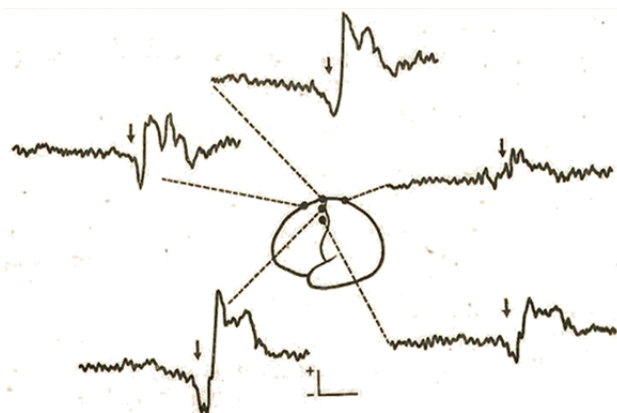


Рис. 2.18. Моторные потенциалы, возникающие у человека при сгибании правой стопы (по: Шагас Ч., 1975). Калибровка 500 мс и 2,5 мкВ. Стрелками указан начальный момент сгибания стопы

Компонентный состав ПМСД

Впервые эти потенциалы, отражающие процессы подготовки, выполнения и оценки движения, были зарегистрированы в 1960-е гг. Оказалось, что движению предшествует медленное отрицательное колебание – ПГ. Он начинает развиваться за 1,5–0,5 с до начала движения. Этот компонент регистрируется преимущественно в центральных и лобно-центральных отведениях обоих полушарий. За 500–300 мс до начала движения ПГ становится асимметричным – его максимальная амплитуда наблюдается в прецентральной области, **контралатеральной** движению. Примерно у половины взрослых испытуемых на фоне этого медленного отрицательного колебания незадолго до начала движения регистрируется небольшой по амплитуде положительный компонент. Он получил название «премоторная позитивность» (ПМП). Следующее по порядку быстро нарастающее по амплитуде отрицательное колебание, так называемый моторный потенциал (МП), начинает развиваться за 150 мс до начала движения и достигает максимальной амплитуды над областью моторного представительства движущейся конечности в коре головного мозга. Завершается этот комплекс потенциалов положительным компонентом примерно через 200 мс после начала движения.

Функциональное значение компонентов. Принято считать, что ПГ возникает в моторной коре и связан с процессами планирования и подготовки движения. Он относится к классу медленных отрицательных колебаний потенциала мозга, возникновение которых объясняют активацией нейрональных элементов соответствующих участков коры.

Гипотезы относительно функционального значения ПМП различны. Это колебание рассматривают и как отражение подачи центральной команды от коры к мышцам, и как результат релаксации коры после завершения определенного этапа организации движения, и как отражение процессов подавления ассоциированных движений другой конечности, и как обратную связь от мышечных афферентов.

В настоящее время некоторые авторы полагают, что ПМП являются лишь отражением начала моторного потенциала.

При регистрации МП у обезьян в его составе были выделены два субкомпонента. Первый субкомпонент соотносят с активацией моторной коры, связанной с инициацией движения (синаптическая активность пирамидных нейронов), а второй – с активацией полей 2, 3 и 4 по Бродману. Регистрация МП у человека, больного эпилепсией, позволила выделить в

нем три компонента. Первый компонент был назван потенциалом инициации. Он имеет высокую амплитуду и возникает после начала движения в прецентральной контралатеральной коре. Второй, возникающий после начала миограммы, более локализованный в контралатеральном соматосенсорном поле, может быть связан как с инициацией движения, так и с сенсорной обратной связью. Третий компонент отражает импульсацию, поступающую с мышечных афферентов в кору.

Следующий за МП позитивный потенциал рассматривается как отражение обратной афферентации, поступающей с периферических рецепторов, восходящей активности от моторных центров, операции сравнения между моторной программой и нейрональной картиной ее исполнения или процессов релаксации коры после выполнения движения.

2.10. Формальные нейронные сети: бионический нейрон

В.Б. Вальцева и бионические нейронные сети

Формальными нейронными сетями называют сети, построенные из нейроподобных элементов – формальных нейронов. В настоящее время формальные нейронные сети используются для решения широкого круга задач: создания автоматизированных систем диагностики в медицине, прогнозирования каких-то важных событий (результатов выборов, землетрясений и др.), распознавания образов и др. Эти сети также используются и в нейрофизиологических исследованиях с целью изучения свойств реальных нейросетей мозга. В частности, формальные нейронные сети использовались при моделировании важнейшего звена функциональной системы – акцептора результатов действия, при изучении так называемого эффекта обратной маскировки и т.д. Чаще всего формальные нейронные сети реализуются в виде программы на современных компьютерах.

К настоящему времени предложено более 30 различных моделей нейронов. К сожалению, эти нейроны по своим свойствам далеки от реальных нейронов. Наиболее близким аналогом реального нейрона является модель бионического нейрона, разработанная профессором В.Б. Вальцевым.

Бионический нейрон В.Б. Вальцева

Каждый нейрон имеет входы и выходы. Входы бывают нескольких типов: возбуждающий, регуляции, памяти, торможения, запрета (рис. 2.19). Текущее состояние нейрона определяется текущим потенциалом и текущим порогом. Нейрон способен принимать и генерировать импульсы.

Текущее состояние нейрона меняется со временем. Если подача на входы импульсов отсутствует, то значение текущего потенциала стремится к нулю по экспоненциальному закону:

$$P(t) = P(t-1) \times e^{-\alpha \Delta t},$$

где $P(t)$ – текущее значение потенциала; $P(t-1)$ – значение потенциала в момент времени $t-1$; α – коэффициент затухания потенциала; Δt – время, прошедшее с момента, когда потенциал был равен $P(t-1)$.

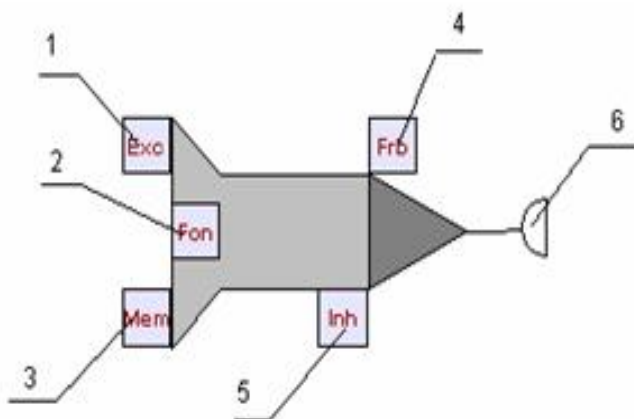


Рис. 2.19. Модель бионического нейрона В.Б. Вальцева:
1 – вход возбуждения; 2 – вход регуляции; 3 – вход памяти;
4 – вход запрета; 5 – вход торможения; 6 – выход (синапс) нейрона

Порог определяет чувствительность нейрона. При этом значение текущего порога со временем стремится к некоторому постоянному значению, называемому порогом покоя (T_0). Порог покоя – величина, большая нуля:

$$T(t) = (T(t-1) - T_0) \times e^{-\alpha \Delta t} + T_0,$$

где $T(t)$ – текущее значение порога; $T(t-1)$ – значение порога в момент времени $t-1$; T_0 – порог покоя; α – коэффициент затухания порога; Δt – время, прошедшее с момента, когда порог был равен $T(t-1)$.

Принимать сигналы (импульсы) нейрон может с помощью входов. Каждый вход нейрона характеризуется весовым коэффициентом W (вес входа). Импульсы, поступая на вход нейрона, изменяют его текущее со-

стояние. Эффект от импульса определяется типом входа, на который он поступил, весом этого входа, а также текущим состоянием нейрона.

Если импульс поступает на возбуждающий вход нейрона, то величина потенциала $P(t)$ ступенчато повышается на величину ΔP , если поступает на вход торможения – снижается на величину ΔP .

Потенциал нейрона $P(t)$ ограничивается сверху величиной $P_{\max}$, а снизу – величиной $P_{\min}$.

Бионические нейронные сети

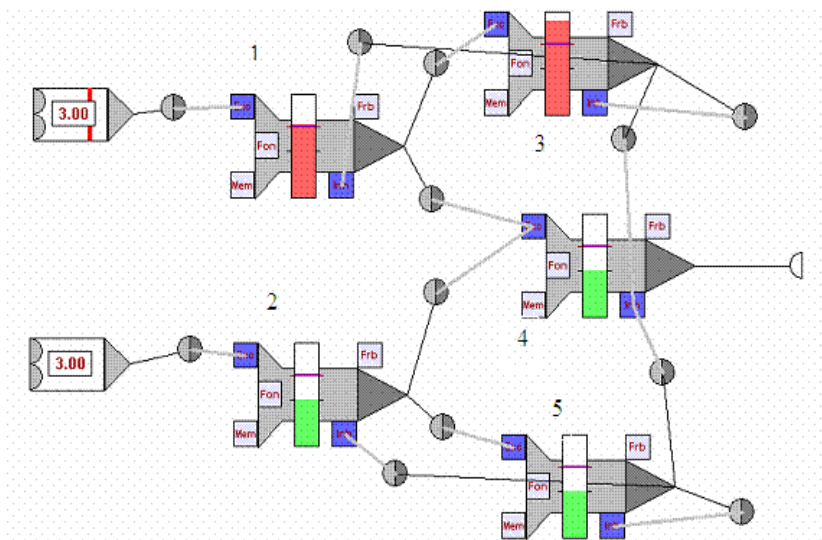


Рис. 2.20. Логический элемент OR

На рис. 2.20 нейроны 1 и 2 являются входными. Нейроны 3 и 5 нужны для возвращения сети в исходное состояние после прохождения импульса. Нейрон 4 выполняет функцию ИЛИ (OR), а так же является выходным нейроном.

Логический элемент ИЛИ даёт сигнал на выходе в тех случаях, когда на входы поступил хотя бы один сигнал. Если генераторы возбуждают нейроны 1, или 2, или сразу оба, то возбуждается нейрон 4. Он подаёт сигнал на выход, после чего нейроны 3 и 5 возвращают сеть в исходное состояние.

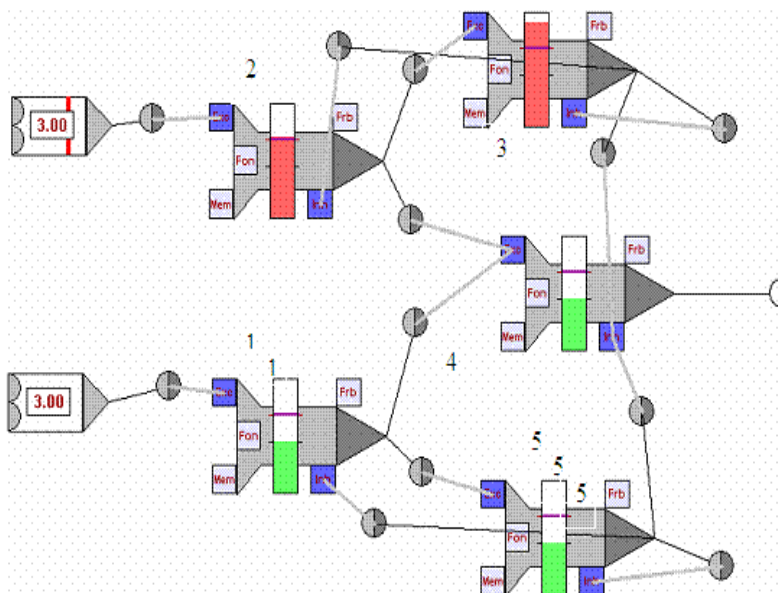


Рис. 2.21. Логический элемент AND

Нейрон 4, генерирующий выходящие импульсы, возбудится только в том случае, если сигналы от нейронов 1 и 2 на его вход поступят одновременно.

Элемент И (рис. 2.21) внешне является точной копией элемента ИЛИ, однако синапсы от нейронов 1 и 2 к нейрону 4 настроены так, что нейрон 4 возбудится только при поступлении обоих сигналов одновременно.

Логический элемент XOR (рис. 2.22) генерирует импульс только в случае если получает импульс только с одного из входов. Достигнуто исключением из элемента ИЛИ элемента И (AND). Оба эти элемента подключены параллельно, но если сработал И, то сигнал не проходит. Если сработал ИЛИ, а И не сработал, то сигнал проходит.

Нейроны 1 и 2 выполняют функции генераторов входного сигнала. Нейроны 3, как и 5, являются входными нейронами. Нейрон 5 является элементом И; 7 – вставочный нейрон, запирающий нейрон 6 – выходной, если сигналы пришли одновременно с обоих генераторов.

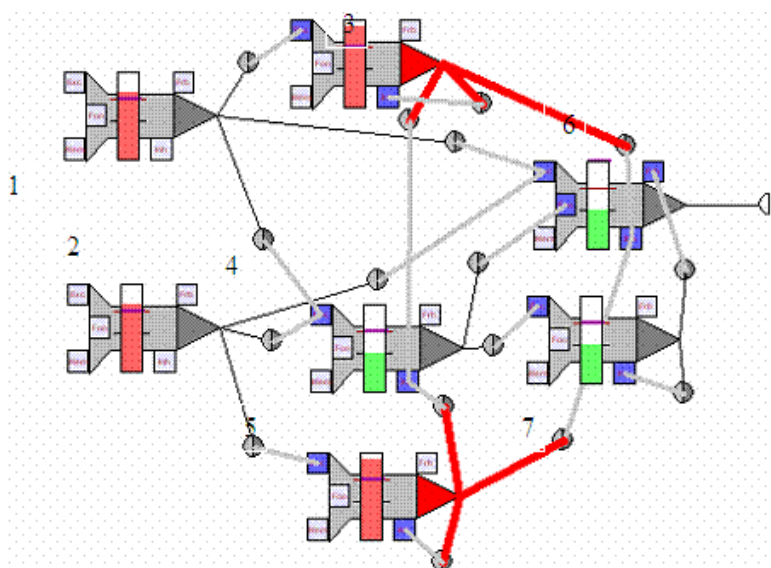


Рис. 2.22. Логический элемент XOR

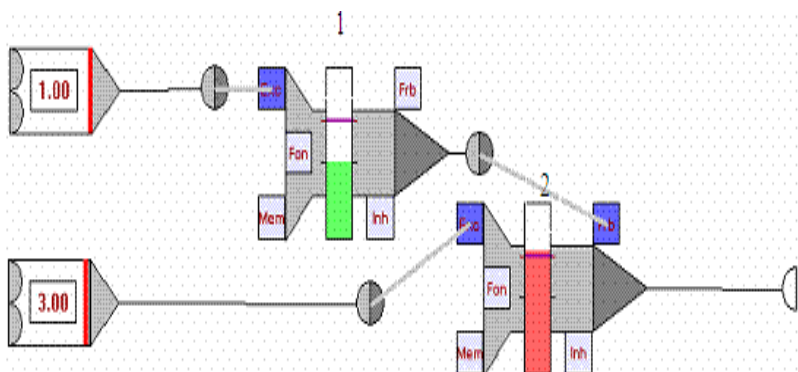


Рис. 2.23. Логический элемент NOT

На рис. 2.23 нейрон 1 является входным. Нейрон 2 всегда возбуждён и непрерывно подаёт на выход сигнал. В случае возбуждения нейрона 1 происходит запирание нейрона 2 и сигнал на выходе пропадает.

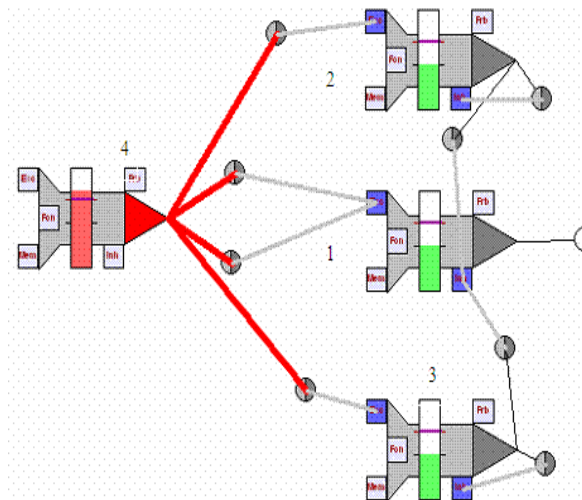


Рис. 2.24. Логический элемент, превращающий несколько одновременных входных сигналов во временную их последовательность

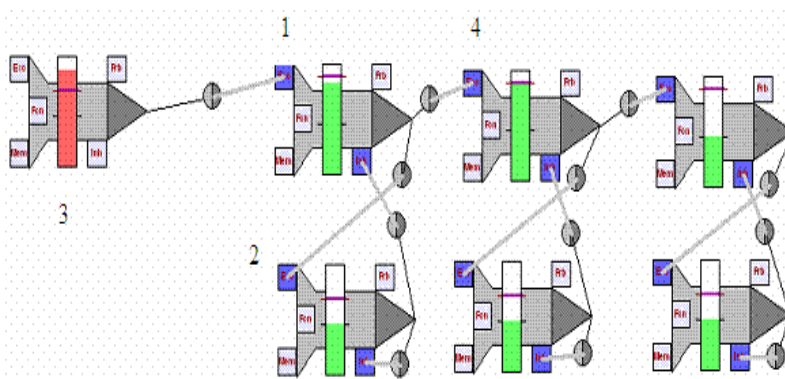


Рис. 2.25. Десятичный счетчик из 6 нейронов, по два нейрона на каждый разряд

На рис. 2.24 нейрон 1 является выходным нейроном. Нейроны 2 и 3 приводят сеть в исходное состояние после прохождения сигналов. Нейрон 4 генерирует два одновременных сигнала. Благодаря различной задержке на синапсах происходит их разделение во времени, после чего они генерируют последовательные сигналы на выходном нейроне.

Счётчик, представленный на рис. 2.25, в состоянии сосчитать пришедшие на него сигналы от 0 до 999.

Сеть состоит из нейрона 3, выполняющего функцию генератора и блоков по два нейрона, последовательно соединённых между собой. Каждый такой блок добавляет один порядок числу, максимальному для счётчика. Нейрон 1 принимает импульсы от нейрона 3 и по получении 10-го импульса возбуждается. Далее нейрон 2 тормозит нейрон 1 до начального состояния, а на нейрон 4 передаётся один импульс.

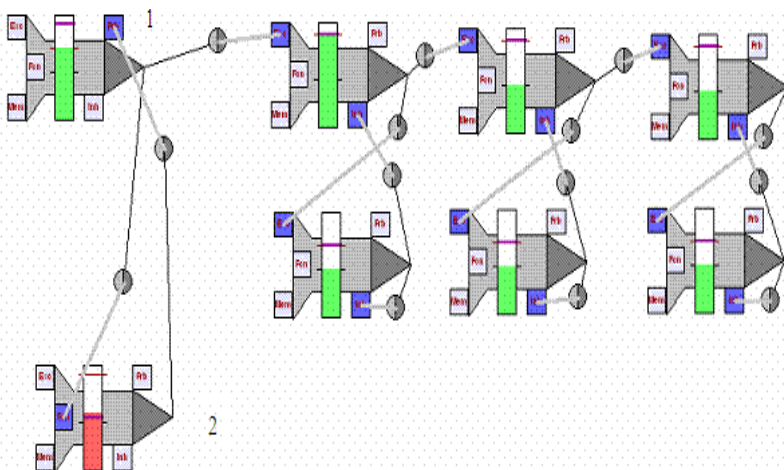


Рис. 2.26. Сеть, считывающая состояние нейрона

Сеть, показанная на рис. 2.26, устроена по принципу счётчика. Нейрон 1 дискретно уменьшает порог исследуемого нейрона и одновременно подаёт по одному импульсу на счётчик. Таким образом, к моменту, когда порог нейрона 2 станет ниже уровня его возбужденности, на счётчике будет записано сколько раз уменьшался порог. После возбуждения нейрон 2 тормозит нейрон 1 и сеть останавливается.

По сути, сеть (рис. 2.27) состоит из пяти элементов И (один из них выделен красным контуром), каждый из которых состоит из четырёх нейронов. На одном входе каждого элемента находится исследуемый нейрон, на втором эталонный. Изначально пороги исследуемого нейрона и всех эталонных нейронов имеют максимальное значение.

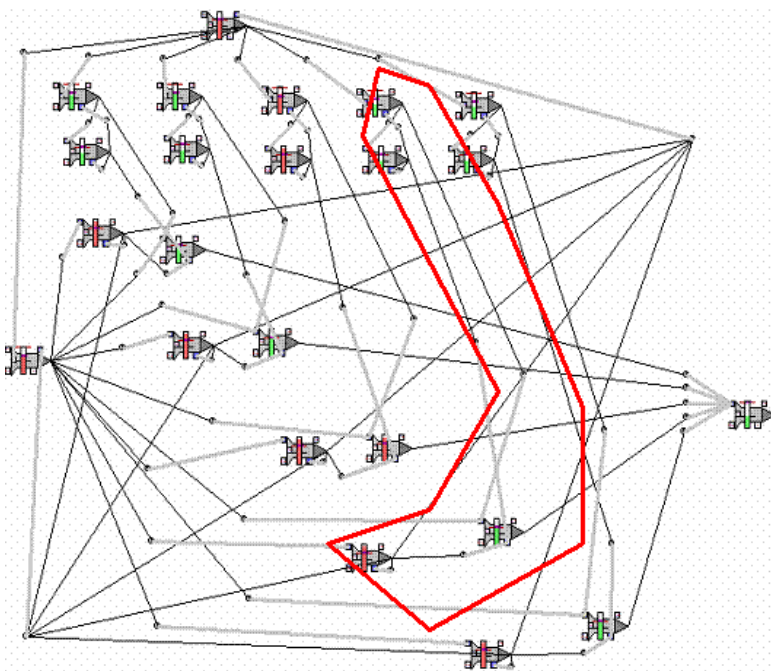


Рис. 2.27. Сеть, определяющая к какому из заданных пяти диапазонов можно отнести исследуемый нейрон по уровню возбужденности

С помощью специального нейрона-генератора мы начинаем медленно снижать пороги этих нейронов. В определённый момент происходит возбуждение исследуемого нейрона. В таком случае импульс пройдёт через тот элемент И, эталонный нейрон которого также возбуждён. Таким образом, настроив по-разному выходные синапсы с каждого элемента И, можно узнать, к какому из заданных нами пяти диапазонов относится исследуемый нейрон.

Лабиринт представляет прямоугольную решётку, некоторые элементы которой удалены случайным образом. Таким образом, движение по участкам решётки возможно не везде, что эквивалентно простому прямоугольному лабиринту с числом звеньев (участков) (рис. 2.28) равным $2 \times N \times (N-1) - k$, где N – число перекрёстков по одной из осей, k – число удалённых случайным образом звеньев.

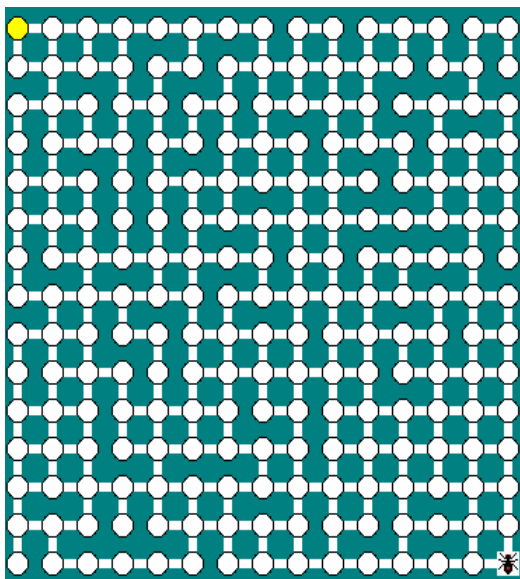


Рис. 2.28. Лабиринт 15 на 15. Жёлтым обозначена пища

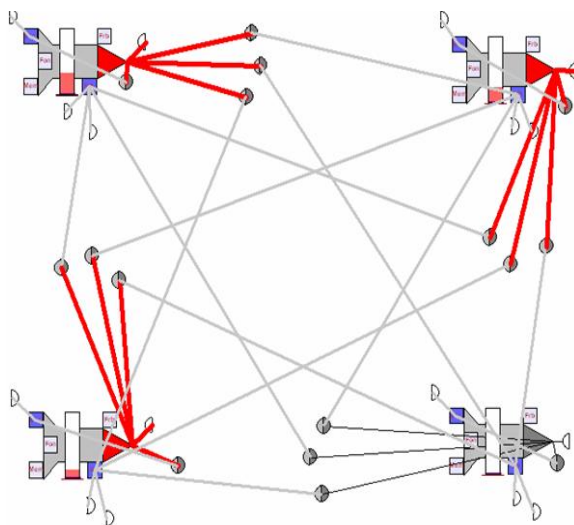


Рис. 2.29. Нейронная сеть «жука»

Модельный объект под названием «жук» (рис. 2.29) имеет следующие функции:

1. Способность перемещаться в четырёх направлениях по лабиринту. За один цикл работы управляющей нейронной сети «жук» перемещается на один шаг – одно звено лабиринта.

2. Потребность в «пище». Для этого он перемещается в том направлении, которое не запрещено (тупик) и приближает его к пище. Если два направления равноценны (одинаковое расстояние), то разыгрывается случайный процесс выбора одного из направлений.

Таким образом, на основе бионического нейрона В.Б. Вальцева разработаны модели простых логических элементов (OR, AND, XOR, NOT), десятичного счётчика, анализатора состояния нейрона, системы управления ориентацией во внешней среде.

Показано, что данная бионическая модель нейрона пригодна для построения неоднородных нейронных сетей.

Возможности рассмотренной модели нейрона не исчерпываются созданными нейронными сетями. Она может использоваться для изучения нейрофизиологических механизмов памяти, внимания, восприятия и других когнитивных процессов.

Рекомендуемая литература

Баарс Б., Гейдж Н. Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки : в 2 ч. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. Ч. 1. 544 с.; Ч. 2. 464 с.

Бабенко В.В. Центральная нервная система: анатомия и физиология. Таганрог : Изд-во ЮФУ, 2016. 240 с.

Бушов Ю.В., Светлик М.В., Крутенкова Е.П. Высокочастотная электрическая активность мозга и восприятие времени. Томск : Изд-во Том. ун-та, 2009. 120 с.

Бушов Ю.В., Светлик М.В. Мозг, сознание, интеллект и фазовые взаимодействия между ритмами ЭЭГ. LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co, KG, 2012. 106 с.

Бушов Ю.В., Светлик М.В. Зеркальные нейроны и их функции: учебное пособие. Томск : Издательский Дом Томского государственного университета, 2018. 94 с.

Елкин С.С., Елкин С.В., Клышинский Э.С. и др. Модель бионической нейронной сети и ее применение. URL: http://www.keldysh.ru/papers/2008/paper2008_89.html

Избранные лекции по современной физиологии / под ред. М.А. Островского, А.Д. Зефирова. Казань : Арт-Кафе, 2009. 332 с.

Риццолатти Дж., Синигалья К. Зеркала в мозге: О механизмах совместного действия и сопереживания. М. : Языки славянских культур, 2012. 208 с.

Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии : учеб. пособие для студентов вузов. М. : Аспект Пресс. 2000. С. 277.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение строения и функций мозга является актуальной проблемой современной нейрофизиологии. Цель настоящего учебного пособия – ознакомить студентов, аспирантов и молодых исследователей, специализирующихся в области нейрофизиологии, с современными методами изучения мозга и новейшими достижениями в этой области.

Во избежание дублирования в учебное пособие не включены разделы, касающиеся строения и функций нервных и глиальных клеток, различных отделов мозга, а также электрических явлений в нервной клетке, свойств нервных центров, механизмов синаптической передачи, которые рассматриваются в курсах анатомии и физиологии нервной системы, физиологии возбудимых тканей, физиологии высшей нервной деятельности, физиологии сенсорных систем, физиологии вегетативной нервной системы.

В работе приведена рекомендуемая литература для более углубленного изучения дисциплины нейрофизиология.

Авторы будут признательны читателям за советы и критические замечания, которые позволят улучшить качество пособия.

ЛИТЕРАТУРА

Аладжалова Н.А. Медленные электрические процессы в головном мозге. М. : Изд-во АН СССР, 1962. 240 с.

Бабенко В.В. Центральная нервная система: анатомия и физиология : учеб. для студентов высших учебных заведений. Ростов н/Д : Изд-во Южн. федерал. ун-та, 2016. 213 с.

Вальцев В.Б., Григорьев И.Р., Лавров В.В., Черкашин Е.А. Неоднородные сети и проблемы моделирования высших функций мозга // Нейроинформатика : сб. тр. М., 2000. С. 52–56.

Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов сердца и скелетных мышц. Л. : Наука, 1967. 132 с.

Гольдман-Ракич П. Оперативная память и разум // В мире науки. М.: Мир, 1992. № 11–12.

Гриндель О.М. Электроэнцефалограмма человека при черепно-мозговой травме / отв. ред. В.С. Русинов. М., 1988. 200 с.

Данилова Н.Н. Неинвазивное отображение активности локальных нейронных сетей у человека по данным многоканальной регистрации ЭЭГ // Психология. Журнал ВШЭ. 2009. № 1.

Дзидзигури Г.Т., Иванов Г.Г. Отражение механизмов формирования патологических состояний в сверхмедленных физиологических процессах при эпилепсии // Физиология человека. 1985. Т. 11, № 8. С. 968–979.

Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. М. : Наука, 1984. 81 с.

Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы и психическая деятельность. М. : Наука, 1984. 189 с.

Илюхина В.А. Омега-потенциал — количественный показатель состояния структур мозга и организма. Сообщение I // Физиология человека. 1982. № 3. С. 450–455.

Илюхина В.А. Сверхмедленные процессы головного мозга человека в изучении функциональных состояний, организации психической и двигательной деятельности : дис. ... д-ра биол. наук. Л., 1982. 548 с.

Кирой В.Н. Физиологические методы в психологии : учеб. пособие. Ростов н/Д : Изд-во ООО «ЦВВР», 2003. 224 с.

Князев Г.Г. Осцилляции мозга и поведение человека: эволюционный подход // Методологические проблемы современной психологии: иллюзии и реальность : материалы Сибир. психол. форума, 16–18 сентября 2004. Томск : Том. гос. ун-т, 2004. С. 570–576.

Криволапчук И.А. Изменения омега-потенциала при умственной, сенсомоторной и физической нагрузках у детей 6–7 лет // Физиология человека. 1988. Т. 14, № 6. С. 1024–1026.

Ливанов М.Н., Русинов В.С., Симонов П.В. и др. Диагностика и прогнозирование функционального состояния мозга человека / отв. ред. М.Г. Айрапетянц. М. : Наука, 1988. 205, [2] с.

Лурия А.Р. Язык и сознание / под ред. Е.Д. Хомской. М. : Изд-во МГУ, 1979.

Медведева Т.Г. Оценка состояния беременных по данным омега-потенциалов // Физиология человека. 1981. № 5. С. 936–938.

Орлов А.В. Исследование динамики омега-потенциала у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующей бронхолегочной патологией // Педиатрия. 1986. № 5. С. 77.

Психофизиология : учеб. для вузов. 4-е изд. / под ред. Ю.И. Александрова. СПб. : Питер, 2014. 464 с.

Риццолатти Дж., Синигалья К. Зеркала в мозге: О механизмах совместного действия и сопереживания / пер. с англ. О.А. Кураковой, М.В. Фаликман. М. : Языки славянских культур, 2012. 208 с.

Руководство к практическим занятиям по физиологии человека и животных : учеб. пособие / под ред. И.П. Ашмарина, А.А. Каменского, Г.С. Суховой. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Изд-во Моск. ун-та, 2004.

Русинов В.С. Доминанта. Электрофизиологические исследования. М., 1969.

Сандригайло Л.И. Вспомогательные методы диагностики в невропатологии и нейрохирургии : атлас / под ред. И.П. Антонова. Минск : Вышэйш. шк., 1986. 270 с.

Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2014. № 1. С. 16–19.

Скребицкий В.Г., Буканова Ю.В., Скребицкий В.Г. Потенциалозависимый блок K⁺-тока задержанного выпрямления нитропруссидом и феррицианидом // Биологические мембраны. 2016. Т. 26, № 6. С. 486–492.

Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Магомедов Р.А. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии // Журнал высшей нервной деятельности. 2005. Т. 55, № 5. С. 468–476.

Трефферт Д., Кристинсен Д. Феноменальный мозг // В мире науки. 2006. № 3. С. 61–65.

Хэссет Дж. Введение в психофизиологию / пер. с англ. И.И. Полетаевой; под ред. Е.Н. Соколова. М. : Мир, 1981.

Шагас Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии / пер. с англ. В.Б. Стрелец; под ред. и с предисл. А.М. Иваницкого. М. : Мир, 1975. 314 с.

Шестакова А.Н., Буторина А.В., Осадчий А.Е., Штыров Ю.Ю. Магнитоэнцефалография – новейший метод функционального картирования мозга человека // Экспериментальная психология. 2012. Т. 5, № 2. С. 119–134.

Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии : учеб. для студентов высш. учеб. заведений. 2-е изд., испр. и доп. М. : Академия, 2008. 525, [2] с.

Aoki F., Fetz E.E., Shupe L. et al. Increased gamma-range activity in human sensorimotor cortex during performance of visuomotor task // *Clin. Neurophysiol.* 1999. Vol. 110. P. 524–537.

Baker S.J.V., Spinks R., Jackson A. et al. Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. I. Task-dependent modulation in single-unit synchrony // *J. Neurophysiol.* 2001. Vol. 85. P. 869–885.

Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S. et al. Brain oscillations in perception and memory // *Int. J. Psychophysiol.* 2000. Vol. 35. P. 95–124.

Bressler S.L., Coppola R., Nakamura R. Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance // *Nature.* 1993. Vol. 366. P. 153–156.

Brown P., Salenius S., Rothwell J.C. et al. Cortical correlate of the gamma rhythm in humans // *J. Neurophysiol.* 1998. Vol. 80. P. 2911–2917.

Crick F., Koch C. Are we aware of neural activity in primary visual cortex // *Nature.* 1995. Vol. 375, № 6527. P. 121–123.

Di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study // *Exp Brain Res.* 1992. № 91 (1). P. 176–180. doi: 10.1007/BF00230027

Eckhorn R., Frien A., Bauer R. et al. High frequency (60–90 Hz) oscillations in primary visual cortex of awake monkey // *Neuro Report.* 1993. Vol. 4. P. 243–246.

Fisher R.S., Webber W.R., Lesser R.P. et al. High-frequency EEG activity at the start of seizures // *J. Clin. Neurophysiol.* 1992. Vol. 9. P. 441–448.

Freeman W.J. Mesoscopic neurodynamics: From neuron to brain // *J. Physiol. (France).* 2000. Vol. 94, № 5–6. P. 303–322.

Frien A., Eckhorn R., Bauer R. et al. Stimulus-specific fast oscillations at zero phase between visual areas V1 and V2 of awake monkey // *Neuroreport.* 1994. Vol. 5. P. 2273–2277.

Grafton S.T., Arbib M.A., Fadiga L., Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination // *Exp Brain Res.* 1996. № 112 (1). P. 103–111. Doi: 10.1007/BF00227183.

Grezes J. Top down effect of strategy on the perception of human biological motion: a PET investigation // *Cogn Neuropsychol.* 1998. № 15 (6-8). P. 553–582. Doi: 10.1080/026432998381023

Gross D.W., Gotman J. Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans // *Neuroscience.* 1999. № 4. P. 1005–1018.

Johnson S.M. Glutamatergic synaptic inputs and ICAN: the basis for an emergent property underlying respiratory rhythm generation? // *J Physiol.* 2007. № 582 (Pt. 1). P. 5–6. doi: 10.1113/jphysiol.2007.135343

Khon Yu.V., Iliukhina V.A. Effect of characteristics of indwelled intracerebral gold electrodes on recording of the brain physiological parameters // *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова.* 1981. Т. 67, № 2. С. 185–190.

LeGallois J. Expériences sur le principe de la vie notamment sur celui des mouvements du coeur, et sur le siège de ce principe. Paris : d'Hautel, 1812. in 8°, de 3ff. 364 p.

Linás R.R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P.P. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999. № 96 (26). P. 15222–15227. Doi: 10.1073/pnas.96.26.15222

Loring D.W., Sheer D.E., Largent J.W. Forty Hertz EEG activity in dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia // *Psychophysiol*. 1985. Vol. 22. P. 116–121.

Mansur C.G., Fregni F., Boggio P.S. et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients // *Neurology*. 2005. Vol. 64 (10). P. 1802–1804.

Marshall L., Mölle M., Bartsch P. Event-related gamma band activity during passive and active oddball tasks // *NeuroReport*. 1996. Vol. 7, № 9. P. 1517–1520.

Micheloyannis S., Vourkas M., Bizas M. et al. Changes in Linear and Nonlinear EEG Measures as a Function of Task Complexity: Evidence for Local and Distant Signal Synchronization // *Brain Topogr*. 2003. Vol. 15. P. 239.

Minller M.M., Junghofer M., Elhert R., Rochstroh B. Visually induced gamma-band responses to coherent and incoherent motion: a replication study // *NeuroReport*. 1997. Vol. 8, № 11. P. 2575.

Morris R.G. D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949 // *Brain Res Bull*. 1999. Vol. 50 (5-6). P. 437.

Moruzzi G., Magoun H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1949. Vol. 1, is. 1–4. P. 455–473. Doi: 10.1016/0013-4694(49)90219-9

Muller M., Keil A., Gruber T. et al. Processing of affective pictures modulates riththemisphenc gamma band EEG activity // *Clin. Neurophysiol*. 1999. Vol. 110. P. 1913–1929.

Mundy-Castle A.C. The electroencephalogram and mental activity // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957. № 9 (4). P. 643–655. Doi: 10.1016/0013-4694(57)90085-8

Picht T., Krieg S., Sollmann N. et al. A comparison of language mapping by pre-operative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery // *Neurosurgery*. 2013. № 72. P. 808–819.

Pihko E. et al. Auditory evoked magnetic fields to speech stimuli in newborns-effect of sleep stages // *Neurol. Clin. Neurophysiol*. 2004. 30 Nov. P. 6.

Politoff A.L., Monson N., Stadter R.P. et al. Severity of dementia correlates with loss of broad-band visual cortical responses // *Dementia*. 1995. Vol. 6. P. 169–173.

Posada A., Hugues E., Frank N. et al. Augmentation of Induces Visual Gamma Activity by Increased Task Complexitv // *Eyr. J. Neurosci*. 2003. Vol. 18, № 8. P. 2351.

Pulvermuller F., Eulitz C., Pantev C. et al. High-frequency conical responses reflect lexical processing: an MEG study // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1996. Vol. 98. P. 76–85.

Ribary U., Ioannides A.A., Singh K.D. et al. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 88. P. 11037–11041.

Ribary U., Ioannides A.A., Singh K.D. et al. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 88. P. 11037–11041.

Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions // *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996. № 3 (2). P. 131–41. Doi: 10.1016/0926-6410(95)00038-0

Rodriguez E., George N., Lachaux J.Ph. et al. Perceptions's shadow: long-distance synchronization of human brain activity // *Nature*. 1999. Vol. 397, № 6718. P. 430–433.

Roelfsema P.R., Engel A.K., Konig P., Singer W. The role of neuronal synchronization in response selection: A biological plausible theory of structured representation in the visual cortex // *J. Cogn. Neurosci*. 1996. Vol. 8, № 6. P. 603–625.

Shagass Ch. Evoked brain potentials in psychiatry. New York, 1972.

Shagass Ch. Evoked brain potentials in psychiatry. New York, 1972.

Shestakova A. et al. Involuntary attention in children as a function of sound source location: evidence from event-related potentials // *Clin. Neurophysiol*. 2002. Vol. 113. P. 162–168.

Simos P.C., Papanikolaou E., Sakkalis E. et al. Modulation of gamma-band spectral power by cognitive tasks // *Qcomplexity brain topography*. 2002. Vol. 14, № 3. P. 19.

Steriade M., Contreras D., Amara F., Timofeev I. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks // *J. Neurosci*. 1996. Vol. 16, № 8. P. 2788–2808.

Uchida S., Feinberg I., March J.D. et al. A comparison of period amplitude analysis and FFT power spectral the cerebral cortex and object coherence: simulation of basic electrophysiological findings // *Biol. Cybern*. 2000. Vol. 83. P. 21–131.

Van den Heuvel M.P. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity // *Eur Neuropsychopharm*. 2010. Vol. 20 (8). P. 519.

Yamamoto S., Kitamura Y., Yamada N., Nakashima Y., Kuroda S. Medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in generation of alpha activity induced by transcendental meditation: a magnetoencephalographic study // *Acta Med. Okayama*. 2006. Vol. 60, № 1. P. 51–59.

Yordanova J., Banaschewski R., Kolev V. et al. Abnormal early stages of task stimulus processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder-evidence from event-related gamma oscillations // *EEG a. Clin. Neurophysiol*. 2001. Vol. 112. P. 1096–1108.

Учебное издание

**Юрий Валентинович БУШОВ
Михаил Васильевич СВЕТЛИК**

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор Н.А. Афанасьева
Оригинал-макет А.И. Лелююр
Дизайн обложки Л.Д. Кривцовой

Подписано к печати 03.02.2021 г. Формат 60×84¹/₁₆.

Бумага для офисной техники. Гарнитура Times.

Печ. л. 7,7. Усл. печ. л. 7,2.

Тираж 24 экз. Заказ № 4486

Отпечатано на оборудовании
Издательства Томского государственного университета
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36
Тел. 8+(382-2)–52-98-49
Сайт: <http://publish.tsu.ru>
E-mail: rio.tsu@mail.ru

ISBN 978–5–94621–976–1

